

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmaceutické technologie

## Diplomová práce

Osmolalita parenterálních přípravků. Mléčnan sodný.  
Osmolality of parenteral preparations. Sodium lactate.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Kateřina Baňková

Na tomto místě bych chtěla poděkovat PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za vedení diplomové práce a také za její podporu, trpělivost, rady, inspiraci a diskuze při vypracovávání této diplomové práce.

# Obsah

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	6
3	Zadání .....	7
4	Seznam zkratk a symbolů .....	8
5	Úvod.....	9
6	Teoretická část .....	10
6.1.1	Složení infuzí .....	11
6.1.2	Složení injekcí.....	11
6.1.3	Kontrola kvality parenterálních přípravků.....	13
6.2	Osmotický tlak .....	16
6.3	Osmotická koncentrace .....	18
6.3.1	Osmolalita .....	18
6.3.1.1	Měření osmolality .....	19
6.3.2	Osmolarita.....	20
6.3.2.1	Výpočet osmolarity .....	21
6.4	Mléčnan sodný. ....	23
7	Experimentální část.....	26
7.1	Použitá zařízení.....	26
7.2	Použité suroviny .....	26
7.3	Příprava roztoků.....	26
7.4	Měření hustoty .....	27
7.5	Měření osmolality .....	27
7.6	Vyhodnocení výsledků .....	28
7.6.1	Převody koncentrací .....	28
7.6.2	Odhad osmolarity.....	28
7.6.3	Odhad molálního osmotického koeficientu .....	29
8	Výsledky .....	30
9	Diskuse.....	44
10	Závěry .....	49
11	Použitá literatura .....	51

## 1 Abstrakt

V této práci byla sledována hustota a osmolalita vodných roztoků mléčnanu sodného v koncentračním rozsahu 0,02 – 1,00 mol/kg (molalita) resp. mol/l (molarita). Při konstantní teplotě byla zjištěna lineární závislost hustoty na látkové koncentraci. Závislost hustoty na stoupající teplotě v rozmezí 15 – 40 °C byla popsána rovnicemi kvadratické regrese. S využitím hustoty roztoků při 20 °C byly generovány rovnice lineární regrese k vzájemným převodům mezi molalitou a molaritou. Experimentálně zjištěná osmolalita molálních roztoků byla využita k odhadu molálního osmotického koeficientu. Jeho hodnota se zvyšující se koncentrací klesá. Pro molární roztoky mléčnanu sodného byly studovány metody odhadu osmolarity roztoků a výsledky porovnávány s měřenou osmolalitou. Nejpřesnější výsledky poskytla tzv. aktuální osmolarita využívající měřenou osmolalitu, hustotu roztoku a měrný specifický objem rozpuštěné látky. Pro mléčnan sodný lze doporučit průměrnou hodnotu měrného specifického objemu 0,705 ml/g.

## 2 Abstract

In this work, density and osmolality of aqueous solutions of sodium lactate in a concentration range of 0,02 - 1,00 mol/kg (molality), resp. mol/l (molarity) was studied. The linear density dependence on the substance concentration was found at constant temperature. The dependence of density on increasing temperature in the range of 15 – 40 °C was described by the quadratic regression equations. Using the solution density at 20 °C, the equations of linear regression for the mutual conversion between molality and molarity were generated. The experimentally determined osmolality of the molal solution was used to estimate the molal osmotic coefficient. Its value increases with decrease in the solution concentration. For molar solutions of sodium lactate, methods of estimation of osmolality of the solutions were investigated and results were compared with the measured osmolality. The most accurate results provided the so-called actual osmolality, which employs the measured osmolality, the density of the solution and the partial specific volume of the dissolved solute. The average value of partial specific volume 0.705 ml/g could be recommended for sodium lactate.

### 3 Zadání

Pracovním úkolem této diplomové práce bylo v teoretické části zpracovat literární rešerši zaměřenou na parenterální přípravky a jejich osmotický efekt a na využití mléčnanu sodného v parenterální terapii. S využitím literárních poznatků o převodech koncentrací parenteralií bylo cílem experimentální části:

- změřit hustotu vodných roztoků mléčnanu sodného v molální a molární koncentraci v rozsahu 0,02 – 1,00 mol/kg resp. mol/l při teplotě 15 – 40 °C
- vyjádřit závislost hustoty na teplotě
- vyjádřit závislost hustoty na látkové koncentraci
- využít hustotu roztoků při 20 °C k vzájemným převodům mezi molalitou a molaritou
- změřit osmolalitu molálních a molárních roztoků mléčnanu sodného
- určit molální osmotický koeficient pro molální roztoky
- využít koncentraci roztoku, hustotu při 20 °C a osmolalitu k odhadům osmolarity molárních roztoků

## 4 Seznam zkratk a symbolů

$c$	molarita	mol/l
$C$	koncentrace	g/ml
$c_{os}$	osmolarita	mosm/l
$f$	převodní faktor	
$H$	pravá hustota práškové látky	g/ml
$h_c$	hustota molárního roztoku	g/ml
$h_m$	hustota molálního roztoku	g/ml
$k$	molální kryoskopická konstanta	
$m$	molalita	mol/kg
$M_0$	hmotnost navážky	g
$M_h$	molekulová hmotnost	
$m_{os}$	osmolalita	mosm/kg
$M_r$	hmotnost roztoku	g
$M_v$	hmotnost vody	g
$n$	počet částic (iontů nebo molekul) v roztoku	
$SD$	směrodatná odchylka	
$V_g$	měrný specifický objem	ml/g
$V_m$	molální objem	l/mol
$V_r$	objem roztoku	ml
$V_v$	objem vody	ml
$\Delta T$	snížení bodu tuhnutí	°C
$\Phi$	molální osmotický koeficient	



## 5 Úvod

Tlak rozpuštěných nízkomolekulárních látek a iontů v roztoku odděleném polopropustnou membránou od samotného rozpouštědla se nazývá osmotický tlak.<sup>1</sup> Ten závisí na počtu částic v roztoku. Látkovou koncentraci parenteralií můžeme vyjádřit dvěma způsoby. Molalita je veličina, u které je látkovém množství solutu dělené hmotností solventu (mol/kg). Molarita se liší tím, že se ve jmenovateli vztahuje k celému objemu roztoku (mol/l). Charakteristikou osmotické kapacity tekutiny a jejího působení na semipermeabilní membránu je pak osmolalita (mosm/kg) a osmolarita (mosm/l).<sup>1</sup> V důsledku rozdílné osmotické koncentrace se voda pohybuje přes semipermeabilní membránu, dokud nedojde k vyrovnaní koncentrací na obou stranách této membrány nebo dokud jiná protipůsobící síla nezabrání dalšímu pohybu.<sup>1</sup> Tímto ovlivňuje osmotická koncentrace parenteralií rovnováhu mezi intracelulární a extracelulární tekutinou a určuje fyziologickou přijatelnost parenterálního přípravku.<sup>2</sup>

Pro označování osmotické koncentrace parenteralií se používá molarita a osmolarita, protože objemové vyjádření je výhodnější u tekuté lékové formy. Osmotický tlak ale závisí na molalitě a měřit lze pouze osmolalitu na základě snížení bodu tuhnutí roztoku. Osmolarita není měřitelná, dá se jen vypočítat. Pro velmi zředění roztoky je hodnota osmolity a osmolarity stejná.<sup>2</sup> Při vyšších koncentracích je však rozdíl významný. Pro přesné vyjádření osmotické koncentrace je nutné najít vhodný způsob, jak převádět molalitu na molaritu a osmolalitu na osmolaritu a naopak.<sup>3</sup>

## 6 Teoretická část

Parenterální přípravky jsou sterilní přípravky určené k podání do lidského nebo zvířecího těla injekcí, infuzí nebo implantací.<sup>4</sup> Jsou specifické tím, že je podáváme přímo přes kůži a mukózní membrány. Je pro ně charakteristický vysoký požadavek na čistotu. Musí být bez biologických, fyzikálních a chemických znečištěnin. Jsou to jediné lékové formy, kterými lze podávat peptidy, proteiny a mnohá další léčiva, která by po p.o. podání nebyla dostupná kvůli inaktivaci v gastrointestinálním traktu.<sup>5</sup>

Parenteralia dělíme na injekce a infuze. Infuze jsou velkoobjemová (100 – 1000 ml) parenteralia, představovaná roztoky nebo emulzemi s vodou jako spojitou vnější fází. Musí být apyrogenní, bez viditelných částic, většinou bývají izotonické s krví a nesmějí obsahovat protimikrobní látky. Infuzí se podávají náhrady krevní plasmy, výživa, elektrolyty, aminokyseliny, léčivé látky a jiné látky.<sup>6</sup>

Injekce definujeme jako maloobjemová parenteralia. Jedná se o roztoky, emulze i suspenze ve formě buď jednodávkové nebo vícedávkové, která obsahuje vhodnou protimikrobní látku, pokud sama účinná látka nemá protimikrobní účinek.<sup>4</sup>

Výhodou parenteralií je možnost jak rychlého účinku, tak naopak prodlouženého uvolňování léčiva podle toho, jaké rozpouštědlo a místo aplikace použijeme. Například při nutnosti rychlého podání léčiva pacientovi lze použít vodný roztok aplikovaný intravenózně, nebo naopak olejová intramuskulární injekce umožní prodloužené uvolňování látky.<sup>5</sup> Tato léková forma je ideální pro nestálá a vysoce účinná léčiva. Narozdíl od p.o. podání nedochází k nepravidelnostem ve vstřebávání. Je možné podání léčiva u pacienta který nespolupracuje, je v bezvědomí, nemůže přijímat léky p.o. nebo má porušenou střevní absorpci. Nevýhodou je požadavek na sterilitu, bolestivost a lokální podráždění při podání, nevhodnost pro každodenně podávaná léčiva, nebezpečí trombotizace nebo vzniku embolie. Aplikaci má provádět vyškolená osoba nebo řádně poučený pacient, protože případná chyba se již jen těžko koriguje.<sup>5</sup> Je třeba dávat pozor na předávkování nebo poddávkování léčiva, protože parenterálně a perorálně podaná dávka se svou hodnotou může velmi lišit.<sup>6</sup>

Parenteralia můžeme aplikovat intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intradermálně, intraspinálně, intraartikulárně, intrasynoviálně, intrathekálně, intraarteriálně, intrakardiálně. Pro jednotlivé aplikační cesty jsou definovány specifické formulační požadavky na sterilitu, osmotický tlak, pH, maximální podaný objem atd.<sup>6</sup>

Intravenózně mohou být podány vodné roztoky a tukové emulze. Suspenze se do krevního řečiště podávat nesmějí z důvodu nebezpečí vzniku trombů blokujících kapiláry.<sup>5</sup> Je u nich požadována sterilita, mohou být izotonické i hypertonické, pH se blíží fyziologické hodnotě. Maximální podaný objem záleží na rychlosti podání, injekčně se jednorázově podává do 20 ml.

### **6.1.1 Složení infuzí**

Pro infuze je charakteristické vodné prostředí, které tvoří největší část lékové formy. Voda musí mít požadovanou kvalitu, připravuje se destilací nebo reverzní osmózou.<sup>5</sup> Používá se voda na injekce, která musí být apyrogenní, bez protimikrobních a jiných pomocných látek.<sup>6</sup> Je určena pro výrobu a přípravu parenterálních přípravků, kde se používá nerozplněná jako vehikulum a nebo rozplněná do vhodných obalů, uzavřených a sterilizovaných teplem jako sterilizovaná voda na injekce k rozpouštění nebo ředění látek nebo léčivých přípravků. Sterilizovaná voda na injekce je sterilní, apyrogenní, musí vyhovovat limitu na endotoxiny a je bez protimikrobních látek a jiných pomocných látek.<sup>4</sup>

Infuze obvykle obsahují jednoduché látky, elektrolyty nebo malé molekuly, které mají po i.v. aplikaci terapeutický účinek díky svému vlivu na vnitřní prostředí. Slouží k doplnění tělesných tekutin, úpravě elektrolytové rovnováhy, k parenterální výživě nebo jako nosné roztoky pro aplikaci léčiv. Nesmí obsahovat protimikrobní látky.<sup>6</sup>

### **6.1.2 Složení injekcí**

Injekce obsahují jiné pomocné látky než infuze. Druh a množství pomocných látek je limitován cestou podání a objemem přípravku. Jednotlivé pomocné látky je třeba pečlivě vybírat z důvodu možných inkompatibilit. Může docházet k hydrolýze,

vzniku komplexů, oxidaci, které zapříčiní rozložení nebo inaktivaci léčiva a ne vždy je tato změna pouhým okem viditelná. Je zakázáno přidávat do parenterálních přípravků barvicí látky.<sup>6</sup>

V některých případech je výhodnější použít jiné rozpouštědlo než vodu, nebo využít jinou s vodou mísitelnou tekutinu. Takto použitá rozpouštědla musí být v použitém objemu netoxická, nedráždivá, mísitelná s tělními tekutinami, mají mít vhodnou viskozitu a bod varu a nesmí mít vlastní farmakologickou aktivitu.<sup>6</sup> U látek, které snadno podléhají hydrolýze, se používají s vodou mísitelná rozpouštědla. Tato rozpouštědla slouží také jako kosolventy pro zlepšení rozpustnosti léčivé látky. Mezi nejčastěji používané látky patří především ethanol pro kardioaktivní glykosidy, polyethylenglykol a propylenglykol u přípravků obsahujících barbituráty, některé alkaloidy a antibiotika.<sup>5</sup> Jejich objem může však činit jen určitou část lékové formy, protože ve větším množství jsou toxická nebo mohou způsobovat hemolýzu či vysrážení účinné látky.<sup>7</sup> Takovéto léčivé přípravky se většinou podávají intramuskulárně.<sup>5</sup>

Pro nevodná rozpouštědla je typické intramuskulární podání. Používají se nejčastěji rostlinné oleje např. kukuřičný, bavlníkový, podzemnicový, sezamový atd. Musí být metabolizovatelné, tekuté za pokojové teploty, musí splňovat limity na číslo kyselosti, jodové číslo a číslo zmýdelnění, nesmí rychle žluknout. Používají se nejčastěji v případě lipofilních léčivých látek s požadavkem postupného uvolňování, jako jsou hormony a vitaminy.<sup>5</sup>

Protimikrobní látky jsou vhodné pro vícedávkové injekce, kde brání množení náhodně zavlečených mikroorganismů při odebrání jednotlivých dávek. Nejsou přípustné u jednodávkových injekcí a infuzí. Jejich koncentrace je kvůli toxicitě limitována. Nejčastěji se používá benzylalkohol, fenol, parabeny a mnohé další.<sup>5</sup>

Pufry udržují stálé pH roztoku a tím brání narušení stability přípravku možnou fyzikální nebo chemickou degradací účinné látky v důsledku výkyvů pH. Měly by mít co nejmenší pufrovací kapacitu, aby nenarušily přirozený pufrovací systém těla. Používají se fyziologické ionty jako např. citrátový, acetátový nebo fosfátový.

Z antioxidantů se nejvíce používá siřičitan a disiřičitan sodný, askorbová kyselina a kyselina edetová. Přidávají se k přípravkům, jejichž účinná látka snadno podléhá oxidaci. Jako antioxidanty lze použít i inertní plyny např. dusík a vytěsněním kyslíku tak snížit míru degradace léčiva.<sup>5</sup>

Pro některá podání, jako např. oční, intrathekální a intraspinální, je nutná izotonicita roztoku. Tu zajišťují osmoticky aktivní látky: elektrolyty, mono- a disacharidy. Nejčastěji používanou izotonizační přísadou je chlorid sodný, lze použít i glukosu nebo glycerol.<sup>5</sup> U ostatních míst podání postačí, když budou blízko izotonické hodnotě, aby se snížila bolestivost a podráždění v místě podání. Při pomalé aplikaci do velké žíly mohou být přípravky i hypertonické.

### **6.1.3 Kontrola kvality parenterálních přípravků**

Aby se zajistila jejich kvalita a bezpečnost, musí parenteralia projít zkouškami jakosti. Zkoušky, jejich postup a kritéria hodnocení jsou dána lékopisem.

Parenteralia musí vyhovovat zkoušce na sterilitu, která patří mezi biologické zkoušky. Zkouška se provádí za aseptických podmínek, používají se materiály a metody určené k zajištění sterility a zabránění kontaminace a množení mikroorganismů. Vzorek se buď přefiltruje membránovým filtrem, který má jmenovitou velikost pórů nejvýše 0,45 µm nebo se zkoušený přípravek přímo naočkuje na živnou půdu. Kultivační testy se provedou alespoň na dvou validovaných živných půdách. Ke kultivaci se používá např. thioglykolátová půda, která je určena především pro anaerobní bakterie. Inkubace probíhá při teplotě 30 – 35 °C. Půda z hydrolyzátů sóji a kaseinu je vhodná pro houby a aerobní bakterie, má se inkubovat při teplotě 20 – 25 °C. Mohou se použít i jiné živné půdy za předpokladu, že vyhovují růstové zkoušce a validační zkoušce. Poté se půdy makroskopicky hodnotí. Pokud je pozorován růst mikroorganismů, přípravek nevyhovuje zkoušce na sterilitu.<sup>4</sup>

Injekce a infuze musí být apyrogenní a vyhovovat zkoušce na bakteriální endotoxiny nebo pyrogenní látky. Zkouška na pyrogenní látky spočívá v měření vzestupu rektální teploty vyvolané u králíků intravenózní injekcí roztoku zkoušeného

přípravku. Zkouška se provádí na skupině tří králíků. U každého z nich se měří v časových intervalech rektální teplota a výsledný rozdíl mezi výchozí teplotou a nejvyšší teplotou musí vyhovovat lékopisu. Zkouška se neprovádí, je-li požadována zkouška na bakteriální endotoxiny.<sup>4</sup>

Zkouška na bakteriální endotoxiny se používá k detekci nebo stanovení endotoxinů pocházejících z gramnegativních bakterií. Endotoxiny se řadí mezi pyrogeny, jedná se o lipopolysacharidy. Jako detekční látka se používá lyzát z amébocytů ostrorepa. Ke zkoušce se používají tři metody: gelová, která je založena na tvorbě gelu, turbidimetrická, založená na vývoji zákalu a chromogenní, při které vzniká zbarvení. Veškeré použité sklo a tepelně odolné zařízení se před zkouškou zbaví přítomných endotoxinů horkovzdušnou sterilizací, aby se zabránilo kontaminaci vzorku endotoxinem. Reakce se následně může porovnat se standardem představujícím maximální koncentraci endotoxinů.<sup>4</sup> Tato zkouška je velmi citlivá, specifická, jednoduchá a spolehlivá. Nevýhodou je nebezpečí interference některých látek nebo léčiv. Pozitivní test mohou dávat např. (1→3)-β-D-glukan, trypsin. Dvojmocné kationty a chelatující látky jako např. kyselina edetová nebo heparin ovlivňují reaktivitu endotoxinu a zároveň mohou sami reagovat s lyzátem a snižují tak spolehlivost testu.<sup>8</sup>

<b>způsob aplikace</b>	<b>prahová dávka (IU/kg/hod)</b>
intravenózní	5,0
intravenózní pro radiofarmaka	2,5
intrathekální	0,2

Parenterální přípravky nesmí obsahovat cizorodé, pohyblivé, nerozpuštěné částice, protože jejich přítomnost může způsobit embolii nebo zánět žil.<sup>5,9</sup> V rámci správné výrobní praxe se provádí u každého přípravku hodnocení kontaminace viditelnými částicemi. Tato zkouška se hodnotí vizuálně. Pozorovací jednotku tvoří svislá černá a bílá deska a zdroj světla, kterým jsou 2 zářivky 13 Wattů o intenzitě osvětlení 2000 – 3750 luxů. Každý přípravek se pozoruje a zaznamenává se počet částic.<sup>4</sup>

Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti se provádí nejčastěji cloněním světla, nebo mikroskopicky. První metoda lze použít u čirých přípravků s nízkou viskozitou. Principem je přístrojové stanovení rozptylem světla částicemi v roztoku. Takto lze získat údaje o velikosti a počtu cizorodých částic. Přístroj se kalibruje pomocí částic známých velikostí v rozmezí 10 – 25 µm. Průměrný počet přítomných částic ve zkoušené jednotce musí vyhovovat stanovené maximální hodnotě.<sup>4</sup>

Mikroskopicky se zkoušejí emulze, koloidní roztoky a přípravky s lipozomy. Po přefiltrování membránovým filtrem s velikostí pórů 1,0 µm se vzorek zkoumá pod mikroskopem při zvětšení  $100 \pm 10$ , získají se údaje o velikosti a počtu částic a navíc je možná i jejich identifikace, která umožní určení původu a zamezení další kontaminaci přípravku. Počítají se částice o velikosti 10 µm a větší a částice o velikosti 25 µm a větší. Jejich počet nesmí překročit maximální hodnotu.<sup>4</sup>

léková forma	granulometrie	maximální počet nečistot		
		$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	objem
injekce $\leq 100 \text{ ml}$	rozptyl světla	6000	600	obal
	granulometrie	3000	300	
infuze > 100 ml	rozptyl světla	25	3	ml
	granulometrie	12	2	

Parenteralia se skladují ve sterilních, vzduchotěsných, zabezpečených obalech.<sup>4</sup> Při testu na neporušenost obalu ampulek se sleduje případné zabarvení tekutiny v ampulce po ponoření do roztoku methylenové modři. Změnou okolního tlaku dojde k nasátí obarveného roztoku do vnitřku ampulky a tím k identifikaci porušeného obalu. Praktičtější metoda testování vzduchotěsnosti obalů je založena na měření vodivosti ampulek. Zatímco ty neporušené jsou nevodivé, porušené vedou elektrický proud.<sup>5</sup>

U parenterálních přípravků se provádí zkouška na využitelný objem. Na obalu přípravku je uveden jmenovitý objem a naplněný objem musí zajistit odebrání tohoto jmenovitého objemu běžnými metodami.

Podle viskozity a celkového objemu se přípravky pro injekční podání plní v nadbytku, u infuzí musí být obsažen jmenovitý objem.<sup>9</sup>

deklarovaný objem (ml)	skutečný objem tekutiny (ml)	
	nízkoviskózní	viskózní
0,5	0,6	0,52
1	1,10	1,15
2	2,15	2,25
5	5,30	5,50
10	10,5	10,7
20	20,6	20,9
30	30,8	31,2
50 a více	2 %	3 %

## 6.2 Osmotický tlak

Parenterálně podané přípravky mohou ovlivnit homeostázu osmotickým efektem částic, které obsahují. To může být problém zejména u vážně nemocných pacientů, protože aplikací parenteralia s nevhodným osmotickým tlakem může dojít k porušení homeostázy.<sup>10</sup> Osmotický tlak roztoku má vliv na rovnováhu a rozložení tělních tekutin mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem. Je to tlak, který musí vynaložit více koncentrovaný roztok, aby zabránil přechodu rozpouštědla přes polopropustnou membránu z méně koncentrovaného roztoku na druhé straně membrány. Při parenterálním podání do tkáně např. intramuskulárním dochází k ustálení osmotické rovnováhy během několika sekund až minut. Při intravenózním podání ale trvá dosažení osmotické rovnováhy v celém těle zdravého člověka půl hodiny až hodinu.<sup>10</sup>

Roztok se stejnou hodnotou osmotického tlaku jako v místě podání, nazýváme izotonickým. Pokud je hodnota menší, je roztok hypotonický, naopak při hodnotě vyšší se jedná o hypertonický roztok. Při podání velkého objemu hypertonické infuze dochází k řadě komplikací: hyperglykémie, glykosurie, intracelulární dehydratace, osmotická diuréza, ztráta vody a elektrolytů, celková dehydratace, tromboflebitidy,



až zástava srdce, krvácení do mozku a koma. Přívod velkého množství hypotonické tekutiny způsobí otok červených krvinek, hemolýzu a přesun vody do intracelulárního prostoru.<sup>10</sup> Proto by měl osmotický tlak roztoku co nejvíce odpovídat prostředí v místě aplikace.

Podobně jako tlak páry, bod varu a bod tuhnutí patří osmotický tlak mezi koligativní vlastnosti. Tyto vlastnosti se mění v závislosti na počtu částic v roztoku.<sup>6</sup> Právě na množství částic v jednotce objemu kapaliny závisí osmotický tlak. Je tvořen ionty, ale také neionizovanými molekulami a makromolekulami, přičemž závisí jen na počtu částic, ne na jejich molekulové hmotnosti. Částice s větší kinetickou energií se srážejí s částicemi s menší energií a část své energie jim předají. Podobně velké pomalu se pohybující částice a malé rychle se pohybující částice mají v celkovém průměru stejnou energii. Každá částice v roztoku přispívá k celkovému osmotickému tlaku stejnou měrou, nehledě na její velikost. Tím pádem je celkový osmotický tlak roztoku určen koncentrací roztoku ve smyslu množství rozpuštěných částic. Pro tělesné tekutiny včetně krve a slz je za roztok o stejném osmotickém tlaku považován 0,9% roztok chloridu sodného.<sup>10</sup>

Míra osmotického tlaku závisí na osmotické koncentraci látek rozpuštěných v roztoku, které tento tlak vytvářejí. Jednotkou osmotické koncentrace je osmol (osm). Je definován jako hmotnost rozpuštěné látky v roztoku v gramech, která svým osmotickým tlakem odpovídá 1 molu ideálně se chovajícího roztoku neelektrolytu.<sup>11</sup> V praxi se častěji využívá jako miliosmol (mosm). Osmotický tlak by se tedy dal vypočítat z molekulové hmotnosti rozpuštěné látky. Mezi částicemi v roztoku však působí interakce, které jeho celkovou hodnotu významně ovlivňují. Především u silných elektrolytů, které v roztoku kompletně disociují, dochází v důsledku těchto interakcí k poklesu osmotické aktivity roztoku. Z tohoto důvodu je těžké přesně určit osmotický tlak roztoku, i kdybychom přesně znali jeho složení a k vyjádření osmotické síly roztoku se využívá osmotická koncentrace.<sup>10</sup>

## 6.3 Osmotická koncentrace

V souvislosti s osmotickým tlakem konkrétních parenterálních přípravků se používá dvou termínů – osmolalita  $m_{os}$  a osmolarita  $c_{os}$ . Oba termíny se často zaměňují nebo se používají nesprávně a to jak v okruhu zdravotnických pracovníků, tak i v literatuře.<sup>10</sup> U přípravku někdy není zřejmé, zda se jedná o osmolalitu nebo osmolaritu, ani jak byla osmolarita vypočítána.<sup>12</sup> I když na první pohled nemusí být zřejmý velký rozdíl mezi oběma termíny, jednotlivé hodnoty se mohou lišit až o 20 % a více.<sup>10</sup>

### 6.3.1 Osmolalita

Osmolalita ( $m_{os}$ ) je osmotická koncentrace roztoku vyjádřená jako počet osmolů rozpuštěné látky na hmotnost rozpouštědla, kterým je nejčastěji voda. Jedná se o experimentálně zjištěnou vlastnost roztoku, nezíská se vypočítáním, ale změřením jedné z koligativních vlastností roztoku.<sup>10</sup> Dají se jí stanovit všechny rozpuštěné látky podílející se na celkovém osmotickém tlaku roztoku.<sup>13</sup>

Vyjadřuje se v osmolech na kilogram (osm/kg), ale v praxi se častěji používá jednotka miliosmol na kilogram rozpouštědla (mosm/kg).<sup>4</sup> Závisí na počtu částic ( $n$ ), molalitě ( $m$ ) a molálním osmotickým koeficientu ( $\Phi$ ) daného roztoku<sup>4</sup>:

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (1)$$

Pokud není roztok ionizován,  $n = 1$ . Když dojde k ionizaci, vyjadřuje  $n$  celkový počet částic přítomných v roztoku nebo vytvořených solvolýzou z jedné molekuly rozpuštěné látky. Molalita roztoku je definována jako počet molů rozpuštěné látky na kilogram rozpouštědla. Molální osmotický koeficient vystihuje odchylky chování měřeného roztoku od ideálního roztoku, jsou jím vyjádřeny celkové interakce mezi částicemi existujícími v roztoku. Jeho hodnota závisí na koncentraci a charakteru rozpuštěných látek a na chemických vlastnostech roztoku. Získává se experimentálně měřením snížení bodu tuhnutí roztoků o různých koncentracích. Jeho hodnota je menší než 1 a snižuje se se zvyšující se koncentrací rozpuštěné látky.<sup>13</sup>

Osmolalita séra se u člověka pohybuje v rozmezí 275 – 295 mosm/kg.<sup>1</sup> Za normálních okolností tělo mechanismy homeostázy udržuje hodnotu osmotické síly

v odchylkách do 1 %. Pokud se osmolalita začne zvyšovat, je to provázáno typickými symptomy od žízně, suchých sliznic, slabosti, přes dezorientaci, posturální hypotenzi až otupělost a koma. Snížení se naopak projevuje bolestí hlavy, ospalostí, slabostí, dezorientací, křečemi, otupělostí a v závažných případech až komatem.<sup>10</sup>

### 6.3.1.1 Měření osmolality

To, že osmolalita závisí na počtu částic, lze využít k jejímu měření za využití další koligativní veličiny. Mezi koligativní vlastnosti roztoku patří zvýšení osmotického tlaku, zvýšení bodu varu, snížení tlaku páry a snížení bodu tuhnutí a právě ten se k zjištění osmolality používá. Pokud v čistém rozpouštědle rozpustíme látku, dojde v přímé závislosti na koncentraci této látky ke snížení bodu tuhnutí roztoku ( $\Delta T$ ). Bod tuhnutí roztoku je teplota, při které jsou za tlaku 1 atmosféry kapalná fáze roztoku a pevná fáze rozpouštědla v rovnováze:<sup>13</sup>

$$\Delta T = k \cdot m_{os} \quad (2)$$

kde  $k$  je molální kryoskopická konstanta, která charakterizuje vlastnosti rozpouštědla.<sup>13</sup> Konstantní hodnota snížení bodu tuhnutí vodného roztoku ideálního neelektrolytu je 1,86 °C na 1 osmol rozpuštěné látky.<sup>10</sup> Z výše uvedeného vyplývá, že osmolalitu můžeme vyjádřit jako:<sup>4</sup>

$$m_{os} = \frac{\Delta T}{1,86} \quad (3)$$

Osmometr pracuje na principu snížení bodu tuhnutí. Skládá se z chladicího zařízení, nádoby pro měření, systému pro měření teploty a zařízení pro míchání vzorku, které je obvykle součástí přístroje.<sup>4</sup> Při měření je vzorek podchlazen, zmrazení je iniciováno zvukovými vibracemi a následně je vzorek opět zahříván k bodu tuhnutí. Termistor, obsahující elektrický odpor citlivý na teplotu, mezitím zaznamenává teplotu vzorku a přístroj měří buď změnu teploty nebo přímo osmolalitu s přesností  $\pm 2 \text{ mosm/kg}$ .<sup>10</sup>

### 6.3.2 Osmolarita

Osmolarita je osmotická koncentrace roztoku vyjádřená jako počet osmolů rozpuštěné látky na celkový objem roztoku.<sup>10</sup> Vyjadřuje se jako osmol na litr roztoku (osm/l), častěji v menších jednotkách jako mosm/l. Oproti osmolalitě se vždy jedná o teoreticky získanou hodnotu, která nemůže být změřena, ale dá se vypočítat, když známe obsah a povahu rozpuštěné látky.<sup>13</sup>

$$c_{os} = n \cdot c \quad (4)$$

kde  $c$  je molarita vyjadřující počet molů látky v objemu roztoku (mol/l). Rovnice uvažuje počet částic, které se vytvoří disociací po rozpuštění elektrolytu. Takto získanou hodnotu osmolarity označujeme také jako „teoretická osmolarita“.<sup>10</sup>

Všeobecně se předpokládá, že se číselně hodnota osmolarity a osmolality příliš neliší. Tento předpoklad lze v praxi uplatnit a odůvodnit v případech ideálních velmi zředěných roztoků ( $< 0,1$  mol/kg) nebo při nekonečném zředění. Avšak pro více koncentrované a složitější roztoky se od sebe hodnoty osmolality a osmolarity významně liší.<sup>10</sup> Hodnota osmotického tlaku se totiž vztahuje na osmolalitu a ne na osmolaritu a jen osmolalita lze změřit. Osmotický tlak reálného roztoku je určován celkovým počtem částic na kilogram rozpouštědla. Jsou zde charakteristické interakce mezi částicemi rozpuštěné látky a molekulami rozpouštědla i mezi částicemi navzájem a toto postihuje molální osmotický koeficient. Pokud tedy dojde ke zvýšení koncentrace rozpuštěných látek, zvětšuje se rozdíl mezi oběma hodnotami a přepočtení naměřené osmolality na osmolaritu se stává nevyhnutelným.<sup>10</sup>

Jestliže u jednoho roztoku srovnáme číselně obě hodnoty, bude osmolarita vyšší. Dáme-li do stejných nádob stejné množství látky rozpouštějící se v daném roztoku, ale k jedné přidáme kilogram rozpouštědla a druhou doplníme na litr, bude druhý roztok koncentrovanější a bude mít menší objem. Názorně je to vidět na příkladu jednomolálního roztoku glukosy. Při 20 °C má tento roztok objem 1128 ml, zatímco jednomolární roztok 180 g glukosy má objem 1000 ml. V případě osmolarity bude navíc záležet i na okolní teplotě, jejíž případné výkyvy budou ovlivňovat objem rozpouštědla a tím i výslednou osmolaritu. Osmolalita je na teplotě nezávislá.<sup>10</sup>

V klinické praxi při označování osmotického tlaku parenterálií je pro svůj jednoduchý výpočet více využívána osmolarita. Používá se pro označování přípravků, protože její získání je jednodušší a více praktické při aplikaci tekutých lékových forem.<sup>14</sup> Své praktické opodstatnění nalézá osmolarita u maloobjemových extemporálních parenterálních přípravků, kde lze s výhodou použít jednoduchost výpočtu a přitom odchylka od optimální osmotické aktivity roztoku pacienta v tomto malém objemu nijak neohrozí. I lékopisy<sup>4,13</sup> udávají osmotickou sílu parenterálních přípravků v „teoretické osmolaritě“. Možností, jak se dá osmolarita vypočítat, je několik, ale konkrétní postup výpočtu, který byl použit, se na přípravku neuvádí.<sup>12</sup> Proto by bylo přesnější označování velkoobjemových parenterálních přípravků pomocí osmolality.<sup>10</sup>

### 6.3.2.1 Výpočet osmolarity

Řešením výše uvedených problémů by mohlo být zjištění osmolarity na základě změřené osmolality, koncentrace rozpuštěné látky v roztoku, hustoty roztoku nebo za využití hodnoty měrného specifického objemu. Hustota roztoku se dá změřit nebo zjistit z literatury, měrný specifický objem se měří složitěji, jeho hodnoty je lepší získat z literatury.<sup>10</sup>

K převodu mezi osmolalitou a osmolaritou byl definován převodní faktor  $f$ , který je definován na základě hustoty  $h_c$  a hmotnosti látky rozpuštěné v roztoku  $M_0$ :<sup>15</sup>

$$f = \frac{c_{os}}{m_{os}} = h - M_0 \quad (5)$$

Pro výpočet osmolarity platí:<sup>14</sup>

$$c_{os} = m_{os} \cdot f \quad (6)$$

Tento faktor  $f$  je také považovaný za vyjádření „koncentrace vody“ v roztoku nebo také za obsah vody v roztoku.<sup>14</sup> Bohužel je tento faktor ovlivněn aktuální koncentrací měřeného roztoku. S rostoucí koncentrací jeho hodnota klesá. Navíc je nutné znát i hustotu roztoku.

Pro vztah mezi molalitou a osmolalitou a mezi molaritou a osmolaritou platí:<sup>14</sup>

$$\frac{m}{m_{os}} = \frac{c}{c_{os}} \quad (7)$$

Z tohoto vztahu může být osmolarita vypočítána jako:

$$c_{os} = m_{os} \cdot \frac{c}{m} \quad (8)$$

Z předešlých vztahů poté vyplývá, že faktor  $f$  můžeme vyjádřit také jako poměr molarity a molality roztoku:<sup>14,16</sup>

$$f = \frac{c}{m} \quad (9)$$

Pokud změříme osmolalitu roztoku, můžeme s její pomocí poté vyjádřit osmolaritu roztoku za předpokladu, že známe i jeho hustotu. Jedním ze způsobů je metoda založená na zjištění měrného specifického objemu látky.<sup>13</sup> Takto zjištěnou hodnotu osmolarity označujeme jako „aktuální osmolaritu“. Za podmínky, že roztok není příliš koncentrovaný, osmolarita může být vypočítána ze změřené osmolality a hustoty:<sup>13</sup>

$$c_{os} = 1000 \cdot m_{os} / (1000/h + M_0 \cdot V_g) \quad (10)$$

kde  $M_0$  je navážka rozpuštěné látky a  $V_g$  měrný specifický objem (ml/g). Měrný specifický objem je změna objemu roztoku po přidání 1g rozpuštěné látky. Dá se spočítat z rozdílu hustoty roztoku před a po přidání látky. Jeho hodnota se značně liší podle typu rozpuštěné látky, například u solí je to jen 0,1 ml/g, ale u aminokyselin dosahuje až 0,6 – 0,9 ml/g.<sup>13</sup> Metoda využívající měrného specifického objemu je sice založena na teoretickém základě, ale jeho hodnoty nejsou běžně jednoduše dostupné a nejsou použitelné pro všechny typy roztoků.<sup>10</sup>

Dalším způsobem přepočtu je zjištění osmolarity pomocí koncentrace vody, kde  $C$  je koncentrace (g/ml):<sup>13</sup>

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - C) \quad (11)$$

Oproti metodě založené na měrném specifickém objemu, lze hodnoty osmolality, hustoty roztoku i koncentraci roztoku poměrně lehce zjistit a má širší využití. Je také přesnější než pouhé vypočítání osmolarity s pomocí molární koncentrace jako v případě „teoretické osmolarity“.<sup>10</sup>

K přepočtu molarity na molalitu a molality na molaritu můžeme použít i jiné veličiny. Pro koncentrované infuze monosacharidů byl definován integrovaný molální objem  $V_m$ .<sup>14</sup> Tuto veličinu můžeme použít za předpokladu, že je celkový objem roztoku součtem objemu rozpouštědla a objemu přidané rozpuštěné látky. Každá přidaná částice rozpuštěné látky snižuje přímo úměrně svému množství koncentraci použitého rozpouštědla. Při dané koncentraci rozpuštěné látky, může být molální objem získán z molality a molarity roztoku:<sup>14</sup>

$$V_m = \frac{m - c}{m \cdot c} \quad (12)$$

Nevýhodou metody využívající integrovaný molální objem je závislost na koncentraci. Proto bylo navrženo určení integrovaného molálního objemu pomocí pravé hustoty práškové látky  $H$ :<sup>14</sup>

$$V_m \approx \frac{mol}{H} \quad (13)$$

Takto spočítané hodnoty  $V_m$  jsou velmi blízké hodnotám zjištěným experimentálně z molality nebo molarity roztoku. To platí jak pro monosacharidy, tak i pro hydráty elektrolytů (hexahydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu hořečnatého, trihydrát octanu sodného). Bohužel u silných elektrolytů jako je chlorid sodný nebo chlorid draselný jsou takto spočítané hodnoty mnohem vyšší než ty získané podle rovnice (13).<sup>14</sup>

S pomocí výše uvedené rovnice můžeme při použití hodnoty pravé hustoty práškové látky vypočítat osmolaritu ze vztahu:<sup>16</sup>

$$c_{os} = \frac{m_{os}}{1 + \left( m_{os} \cdot \frac{mol}{H} \right)} \quad (14)$$

## 6.4 ***Mléčnan sodný.***

Mléčnan sodný je sodná sůl odvozená od kyseliny mléčné. V lékopise se uvádí články *Natrii lactatis solutio* a *Natrii lactatis S solutio*. Je to čirá bezbarvá, slabě sirupovitá kapalina, mísitelná s vodou a ethanolem 96%. Molekulová hmotnost mléčnanu sodného je 112,06.<sup>4</sup>

Mléčná kyselina vzniká z cukru obsaženém v potravinách v důsledku fermentační činnosti bakterií. Zvyšuje se tím kyselost a vzniká charakteristické aroma. Běžně se vyskytuje také ve svalové tkáni živočichů v důsledku metabolismu svalové tkáně při nedostatku kyslíku a způsobuje následnou bolest svalstva. Nachází se i v rohové vrstvě pokožky, proto je často součástí kosmetických výrobků.

Soli kyseliny mléčné mají lepší konzervační a antioxidační vlastnosti, než kyselina samotná a působí bakteriostaticky. Často se využívají jako aditiva prodlužující trvanlivost potravin, spolu s ostatními konzervanty zvyšují mikrobiální stabilitu výrobku, zvýrazňují jeho chuť nebo regulují kyselost.<sup>17</sup>

Mléčnan sodný se v parenterálních infuzích používá v kombinaci s ostatními fyziologickými ionty. Tyto infuzní roztoky slouží ke korekci metabolické acidózy (s výjimkou laktátové acidózy), protože mléčnan sodný je především v játrech metabolizován na bikarbonát a má alkalizující účinek na plasmu.<sup>18</sup>

Lékopisný je Darrowův infuzní roztok (Darrowi infusio). Je to sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného a mléčnanu sodného. Litr roztoku obsahuje 11,88 g Natrii lactatis solutio, což odpovídá 5,94 g mléčnanu sodného. Osmotická koncentrace roztoku je vyjádřena jako teoretická osmolarita s hodnotu 314 mosm/l.<sup>4</sup> Roztok je určený k infuzím, zejména k doplnění draslíku.<sup>19</sup>

Druhým lékopisným infuzním roztokem je Ringerův infuzní roztok s mléčnanem sodným (Ringeri infusio cum natrii lactate). Je to sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého a mléčnanu sodného. Litr roztoku obsahuje 6,18 g Natrii lactatis solutio, což odpovídá 3,09 g mléčnanu sodného. Teoretická osmolarita je 274 mosm/l.<sup>4</sup> Používá se k hydrataci a korekci metabolické acidózy.<sup>20</sup>

Lékopisný Hartmannův roztok (Hartmanni infusio) je sterilní nepyrogenní roztok chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a mléčnanu sodného. Litr roztoku obsahuje 6,06 g Natrii lactatis solutio, což odpovídá 3,03 g mléčnanu sodného. Infuzní roztok je opět charakterizován teoretickou osmolaritou 276 mosm/l.<sup>4</sup> Používá se k hydrataci a k léčbě metabolické acidózy.<sup>18</sup>



Mléčnan sodný je součástí i dalších nelékopisných infuzních roztoků. Je obsažen v parenterálních přípravcích od firmy Ardeapharma. Infuzní roztoky Ardeaelytosol EL 1/1, EA 1/1, H 2/3 (1/2, 1/3, 1/5), ELG 5, D 2/3 (1/2, 1/3, 1/5), EL 2/3 (1/2, 1/3, 1/5) obsahují různé množství mléčnanu sodného. Jsou charakterizovány osmotickým tlakem v kPa.<sup>21</sup>

Americký lékopis<sup>13</sup> uvádí injekce mléčnanu sodného Sodium lactatis injection. Je to sterilní, nepyrogenní, koncentrovaný roztok mléčnanu sodného ve vodě na injekce. Přípravek smí být aplikován pouze po zředění. Osmotická koncentrace je udána jako vypočítaná osmolarita 10000 mosm/l. Používá se pro svůj alkalizační účinek ke korekci acidózy.

## **7 Experimentální část**

### **7.1 Použitá zařízení**

Analytické váhy Kern ABJ 120-4M, Kern & Sohn GmbH, Německo.  $d = 0,1 \text{ mg}$

Váhy Acculab Atilon ATL-4202-V, firma Sartorius Group, Německo.  $d = 0,01 \text{ g}$

Automatický semi-mikroosmometr, Knauer GmbH, Německo.

Hustoměr DMA 4100 M, Anton Paar GmbH, Rakousko.

Mikropipeta Eppendorf Research, 20 – 200  $\mu\text{l}$ .

Ultrazvuková lázeň RK 106, Bandelin Sonorex, Německo.

### **7.2 Použité suroviny**

Ultra čistá voda, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové.

Chlorid sodný, Dr Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové, atest 0053/0209/538.

60,1 % roztok mléčnanu sodného, Purac Biochem BV, Penta Praha (ArdeaPharma a.s., Ševětín), atest 76/10/1112.

### **7.3 Příprava roztoků**

Připravovala jsem roztoky mléčnanu sodného o postupně se zvyšující molalitě a molaritě v rozmezí 0,02 až 1,0 mol/kg resp. mol/l. Postup přípravy se lišil podle toho, zda měl být připraven roztok jako molální či molární. Roztoky jsem připravovala vždy čerstvé, nebyly uchovávány déle jak 24 hodin.

Při přípravě molálního roztoku jsem navážila 1,0 kg vody s přesností na 0,01 g. Potřebné množství mléčnanu sodného jsem navážila na analytických vahách s přesností na 0,1 mg. Navážku jsem kvantitativně převedla do odměrné baňky a důkladně promísila s vodou.

Objem molárního roztoku je závislý na teplotě. Proto je nutné temperovat vodu i roztok zkoumané látky na  $20 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Při přípravě molárního roztoku jsem potřebné množství mléčnanu sodného navážila na analytických vahách s přesností na 0,1 mg.

Navážku jsem kvantitativně převedla do odměrné baňky 1000,0 ml a doplnila vodou po rysku.

#### **7.4 Měření hustoty**

Na začátku měření je třeba nechat přístroj 15 minut stabilizovat. Poté je nutné ověřit přesnost měření pomocí kontroly měření hustoty vzduchu a hustoty odplynělé, deionizované vody. Naměřené hodnoty musí při 20 °C odpovídat referenčním hodnotám. Při měření roztoku mléčnanu sodného jsem nejprve promyla roztokem měřicí celu. Naplněnou injekční stříkačku jsem připojila k bočnímu vstupu a propláchla celu cca 5 ml roztoku a poté jsem naplnila měřicí celu cca 1,5 ml roztoku. Každý roztok jsem měřila při teplotách 15, 20, 25, 30, 35 a 40 °C. Při každé teplotě bylo provedeno minimálně pět měření. Průměrné hodnoty jsou uvedeny spolu se směrodatnými odchylkami (SD) v tab. 1 pro molální roztoky a tab. 2 pro molární roztoky mléčnanu sodného.

Po skončení měření je třeba celu důkladně propláchnout čistou vodou, profouknout vzduchem a vysušit vzduchovou pumpou.

#### **7.5 Měření osmolality**

Po zapnutí přístroje je nutné nechat osmometr alespoň 5 minut stabilizovat a poté provést kalibraci. Ta se provádí vodou na hodnotu 0 mosm/kg a roztokem standardu, kterým je roztok chloridu sodného (12,687 g NaCl/kg vody) na hodnotu 400 mosm/kg. Před každou výměnou roztoku se musí zkumavka důkladně vyčistit a vysušit. Pomocí mikropipety se měřicí zkumavka naplní 150 µl měřeného roztoku.

Před měřením se provádí kalibrace osmometru pomocí porovnávacích roztoků chloridu sodného. Podle lékopisu se připraví roztoky o požadované koncentraci a osmolalitě, nastaví se nulová hodnota přístroje použitím vody a provede se kalibrace pomocí porovnávacích roztoků.

Poté je možno přistoupit k samotnému měření osmolality. Měřila jsem roztoky o všech koncentracích. Pro každou koncentraci jsem změřila pět hodnot osmolality a

vypočítala průměr. Výsledky jsou uvedeny v tab. 5 pro molální roztoky a tab. 6 pro molární roztoky.

## 7.6 Vyhodnocení výsledků

### 7.6.1 Převody koncentrací

Pro převedení molality  $m$  na molaritu  $c$  je potřeba zjistit celkový objem roztoku  $V_r$ , který se vypočítá z hmotnosti roztoku  $M_r$  a jeho hustoty  $h_m$ .

Celková hmotnost roztoku je dána součtem hmotnosti vody  $M_v$ , která byla vždy 1000,0 g a hmotnosti navážky  $M_0$ :

$$M_r = M_v + M_0 \quad (15)$$

Objem roztoku se vypočítá jako podíl hmotnosti roztoku a hustoty:

$$V_r = \frac{M_r}{h_m} \quad (16)$$

Molarita se poté zjistí pro dané molální koncentrace za využití zjištěného objemu roztoku:<sup>14</sup>

$$c = \frac{m}{V_r} \quad (17)$$

Data potřebná pro převod jsou shrnuta v tab. 5.

Při převádění molarity na molalitu se používá faktor  $f$ . Ten je definován jako rozdíl hustoty molárního roztoku při dané koncentraci a navážky viz. rovnice (5),<sup>14</sup> nebo jako podíl molarity a molality podle rovnice (9).<sup>14</sup> Z této rovnice můžeme molalitu vyjádřit jako:

$$m = \frac{c}{f} \quad (18)$$

Data potřebná pro převod jsou shrnuta v tab. 6.

### 7.6.2 Odhad osmolarity

Osmolarita je veličina, která se nedá změřit. Můžeme ji vypočítat několika způsoby.

Jako teoretická osmolarita se označuje osmolarita vypočítaná z molarity podle rovnice (4).<sup>13</sup> Další dvě možnosti pro odhad osmolarity vycházejí z naměřené

hodnoty osmolality. Jako „aktuální osmolaritu“ označujeme tu, která se vypočítá pomocí měrného specifického objemu podle rovnice (10).<sup>13</sup> K jeho výpočtu potřebujeme znát objem vody  $V_v$  v molárním roztoku:

$$V_v = \frac{M_r - M_0}{h_v} \quad (19)$$

kde  $h_v$  je hustota vody při 20 °C (0,9982 g/ml). Celková hmotnost molárního roztoku se vypočítá podle rovnice:

$$M_r = h_c \cdot V_r \quad (20)$$

kde  $h_c$  je hustota molárního roztoku při 20 °C. Objem roztoku  $V_r$  byl při teplotě  $20 \pm 0,5$  °C vždy 1000,0 ml.

Výpočet měrného specifického objemu vychází ze zjištění objemu mléčnanu sodného v roztoku při dané látkové koncentraci a ten je vydělen navázkou:

$$V_g = \frac{V_r - V_v}{M_0} \quad (21)$$

Pro výpočet „aktuální osmolarity“ byla využita rovnice (10)<sup>13</sup> v upraveném tvaru:

$$c_{os} = \frac{1000 \cdot m_{os}}{\frac{1000}{h_c} + (M_h \cdot c \cdot V_g)} \quad (22)$$

Osmolaritu můžeme vypočítat také z koncentrace vody podle rovnice (11).<sup>13</sup>

Ke srovnání naměřené osmolality s odhady osmolarity slouží tab. 7, závislost osmotické koncentrace na molaritě je na obr. 5.

### 7.6.3 Odhad molárního osmotického koeficientu

Pro vztah mezi molalitou a molálním osmotickým koeficientem platí rovnice (1).<sup>4</sup> Molální osmotické koeficienty byly vyjádřeny pro molální roztoky mléčnanu sodného. Výsledky jsou prezentovány v tab. 8 a na obr. 6.

## 8 Výsledky

Tab. 1: Vliv teploty a molální koncentrace na hustotu roztoků mléčnanu sodného

m (mol/kg)	T = 15 °C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD · 10 <sup>-5</sup>
<b>0.02</b>	1.0002	1.0002	1.0002	1.0002	1.0002	1.0002	0.0
<b>0.04</b>	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	0.0
<b>0.06</b>	1.0025	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	4.5
<b>0.08</b>	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	0.0
<b>0.10</b>	1.0048	1.0048	1.0048	1.0048	1.0048	1.0048	0.0
<b>0.20</b>	1.0103	1.0103	1.0103	1.0103	1.0103	1.0103	0.0
<b>0.30</b>	1.0156	1.0156	1.0156	1.0156	1.0156	1.0156	0.0
<b>0.40</b>	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	0.0
<b>0.50</b>	1.0257	1.0256	1.0256	1.0256	1.0256	1.0256	4.5
<b>0.60</b>	1.0304	1.0304	1.0304	1.0304	1.0304	1.0304	0.0
<b>0.70</b>	1.0351	1.0351	1.0351	1.0351	1.0351	1.0351	0.0
<b>0.80</b>	1.0401	1.0401	1.0401	1.0401	1.0401	1.0401	0.0
<b>0.90</b>	1.0439	1.0439	1.0439	1.0439	1.0439	1.0439	0.0
<b>1.00</b>	1.0483	1.0483	1.0483	1.0483	1.0483	1.0483	0.0
T = 20 °C							
<b>0.02</b>	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.0
<b>0.04</b>	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	0.0
<b>0.06</b>	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	0.0
<b>0.08</b>	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	0.0
<b>0.10</b>	1.0038	1.0038	1.0038	1.0038	1.0038	1.0038	0.0
<b>0.20</b>	1.0092	1.0092	1.0092	1.0092	1.0092	1.0092	0.0
<b>0.30</b>	1.0144	1.0144	1.0144	1.0144	1.0144	1.0144	0.0
<b>0.40</b>	1.0195	1.0195	1.0195	1.0195	1.0195	1.0195	0.0
<b>0.50</b>	1.0244	1.0244	1.0244	1.0244	1.0244	1.0244	0.0
<b>0.60</b>	1.0291	1.0291	1.0291	1.0291	1.0291	1.0291	0.0
<b>0.70</b>	1.0337	1.0337	1.0337	1.0337	1.0337	1.0337	0.0
<b>0.80</b>	1.0387	1.0387	1.0387	1.0387	1.0387	1.0387	0.0
<b>0.90</b>	1.0425	1.0425	1.0424	1.0425	1.0425	1.0425	4.5
<b>1.00</b>	1.0467	1.0467	1.0467	1.0467	1.0467	1.0467	0.0

<b>m</b> (mol/kg)	<b>T = 25 °C</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD · 10<sup>-5</sup></b>
<b>0.02</b>	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.0
<b>0.04</b>	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.0
<b>0.06</b>	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	0.0
<b>0.08</b>	1.0015	1.0015	1.0015	1.0015	1.0015	1.0015	0.0
<b>0.10</b>	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	0.0
<b>0.20</b>	1.0079	1.0079	1.0080	1.0080	1.0079	1.0079	5.5
<b>0.30</b>	1.0131	1.0131	1.0131	1.0131	1.0131	1.0131	0.0
<b>0.40</b>	1.0181	1.0181	1.0181	1.0181	1.0181	1.0181	0.0
<b>0.50</b>	1.0229	1.0229	1.0229	1.0229	1.0229	1.0229	0.0
<b>0.60</b>	1.0276	1.0276	1.0276	1.0276	1.0276	1.0276	0.0
<b>0.70</b>	1.0321	1.0321	1.0321	1.0321	1.0321	1.0321	0.0
<b>0.80</b>	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	0.0
<b>0.90</b>	1.0408	1.0408	1.0408	1.0409	1.0408	1.0408	4.5
<b>1.00</b>	1.0450	1.0450	1.0450	1.0450	1.0450	1.0450	0.0
<b>T = 30 °C</b>							
<b>0.02</b>	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.0
<b>0.04</b>	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.0
<b>0.06</b>	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.0
<b>0.08</b>	1.0000	1.0001	1.0001	1.0001	1.0001	1.0001	4.5
<b>0.10</b>	1.0011	1.0011	1.0011	1.0011	1.0011	1.0011	0.0
<b>0.20</b>	1.0064	1.0064	1.0064	1.0064	1.0064	1.0064	0.0
<b>0.30</b>	1.0115	1.0115	1.0115	1.0115	1.0115	1.0115	0.0
<b>0.40</b>	1.0164	1.0165	1.0165	1.0165	1.0165	1.0165	4.5
<b>0.50</b>	1.0212	1.0212	1.0212	1.0212	1.0212	1.0212	0.0
<b>0.60</b>	1.0259	1.0259	1.0259	1.0259	1.0259	1.0259	0.0
<b>0.70</b>	1.0303	1.0304	1.0303	1.0303	1.0304	1.0303	5.5
<b>0.80</b>	1.0347	1.0347	1.0347	1.0347	1.0350	1.0348	13.4
<b>0.90</b>	1.0389	1.0389	1.0389	1.0389	1.0389	1.0389	0.0
<b>1.00</b>	1.0431	1.0431	1.0431	1.0431	1.0431	1.0431	0.0

<b>m</b> (mol/kg)	<b>T = 35 °C</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD . 10<sup>-5</sup></b>
<b>0.02</b>	0.9951	0.9951	0.9951	0.9951	0.9951	0.9951	0.0
<b>0.04</b>	0.9962	0.9962	0.9962	0.9962	0.9962	0.9962	0.0
<b>0.06</b>	0.9973	0.9973	0.9973	0.9973	0.9973	0.9973	0.0
<b>0.08</b>	0.9984	0.9984	0.9984	0.9984	0.9984	0.9984	0.0
<b>0.10</b>	0.9994	0.9993	0.9995	0.9995	0.9995	0.9994	8.9
<b>0.20</b>	1.0047	1.0047	1.0047	1.0047	1.0047	1.0047	0.0
<b>0.30</b>	1.0098	1.0098	1.0098	1.0098	1.0098	1.0098	0.0
<b>0.40</b>	1.0146	1.0146	1.0146	1.0146	1.0146	1.0146	0.0
<b>0.50</b>	1.0194	1.0194	1.0194	1.0194	1.0194	1.0194	0.0
<b>0.60</b>	1.0240	1.0240	1.0240	1.0240	1.0240	1.0240	0.0
<b>0.70</b>	1.0284	1.0284	1.0284	1.0284	1.0284	1.0284	0.0
<b>0.80</b>	1.0327	1.0328	1.0328	1.0328	1.0328	1.0328	4.5
<b>0.90</b>	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	0.0
<b>1.00</b>	1.0410	1.0410	1.0410	1.0410	1.0410	1.0410	0.0
<b>T = 40 °C</b>							
<b>0.02</b>	0.9932	0.9931	0.9933	0.9933	0.9933	0.9932	8.9
<b>0.04</b>	0.9944	0.9943	0.9944	0.9944	0.9944	0.9944	4.5
<b>0.06</b>	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.0
<b>0.08</b>	0.9965	0.9965	0.9965	0.9965	0.9965	0.9965	0.0
<b>0.10</b>	0.9976	0.9976	0.9976	0.9976	0.9976	0.9976	0.0
<b>0.20</b>	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	0.0
<b>0.30</b>	1.0078	1.0078	1.0078	1.0078	1.0078	1.0078	0.0
<b>0.40</b>	1.0126	1.0126	1.0126	1.0126	1.0126	1.0126	0.0
<b>0.50</b>	1.0172	1.0173	1.0173	1.0173	1.0173	1.0173	4.5
<b>0.60</b>	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	0.0
<b>0.70</b>	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	0.0
<b>0.80</b>	1.0306	1.0306	1.0306	1.0305	1.0306	1.0306	4.5
<b>0.90</b>	1.0348	1.0348	1.0348	1.0348	1.0348	1.0348	0.0
<b>1.00</b>	1.0387	1.0386	1.0388	1.0388	1.0388	1.0387	8.9

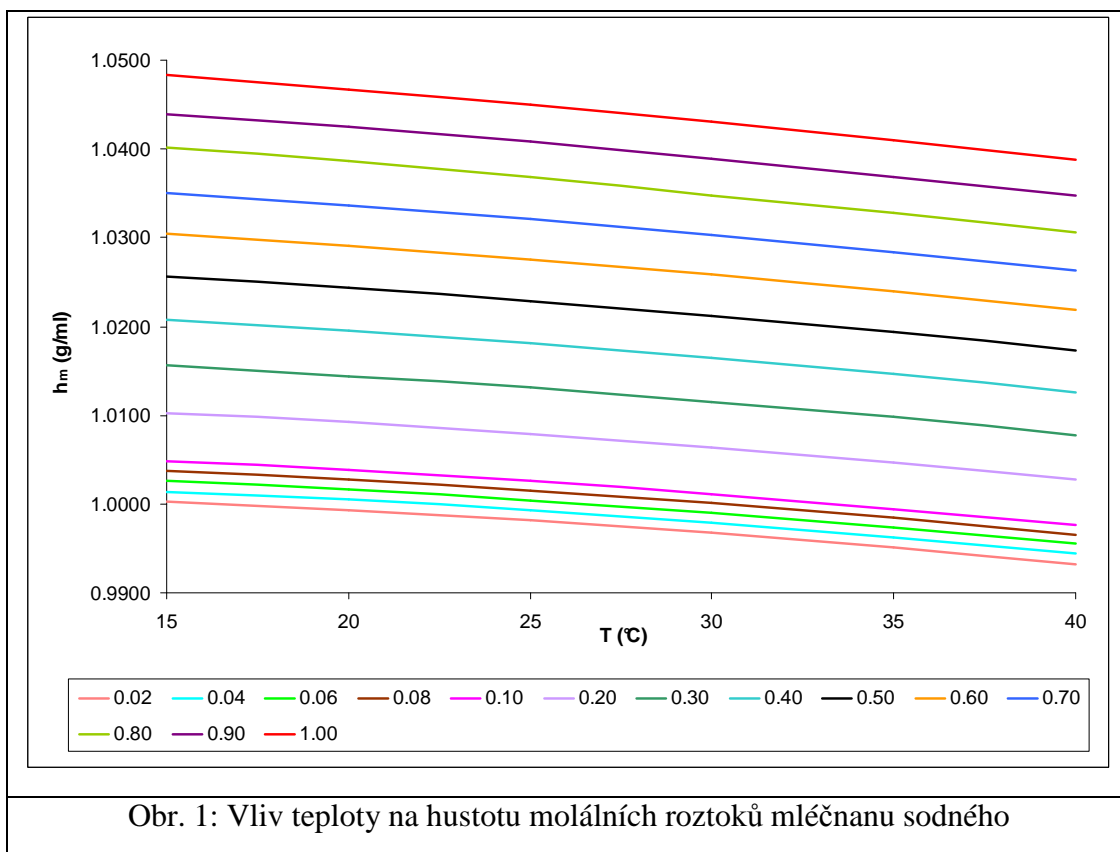


Tab. 2: Vliv teploty a molární koncentrace na hustotu roztoků mléčnanu sodného

<b>c</b> <b>(mol/l)</b>	<b>T = 15 °C</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD · 10<sup>-5</sup></b>
<b>0.02</b>	1.0003	1.0003	1.0003	1.0003	1.0003	1.0003	0.0
<b>0.04</b>	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	1.0014	0.0
<b>0.06</b>	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	1.0026	0.0
<b>0.08</b>	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	1.0037	0.0
<b>0.10</b>	1.0049	1.0049	1.0049	1.0049	1.0049	1.0049	0.0
<b>0.20</b>	1.0106	1.0106	1.0106	1.0106	1.0106	1.0106	0.0
<b>0.30</b>	1.0162	1.0162	1.0162	1.0162	1.0162	1.0162	0.0
<b>0.40</b>	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	1.0219	0.0
<b>0.50</b>	1.0274	1.0274	1.0274	1.0274	1.0274	1.0274	0.0
<b>0.60</b>	1.0331	1.0331	1.0331	1.0331	1.0331	1.0331	0.0
<b>0.70</b>	1.0384	1.0384	1.0383	1.0383	1.0383	1.0383	5.5
<b>0.80</b>	1.0439	1.0439	1.0438	1.0438	1.0438	1.0438	5.5
<b>0.90</b>	1.0493	1.0493	1.0493	1.0493	1.0493	1.0493	0.0
<b>1.00</b>	1.0547	1.0547	1.0547	1.0547	1.0547	1.0547	0.0
<b>T = 20 °C</b>							
<b>0.02</b>	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.0
<b>0.04</b>	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	1.0005	0.0
<b>0.06</b>	1.0017	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	4.5
<b>0.08</b>	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	1.0028	0.0
<b>0.10</b>	1.0039	1.0039	1.0039	1.0039	1.0039	1.0039	0.0
<b>0.20</b>	1.0096	1.0096	1.0096	1.0096	1.0096	1.0096	0.0
<b>0.30</b>	1.0151	1.0151	1.0151	1.0151	1.0151	1.0151	0.0
<b>0.40</b>	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	1.0207	0.0
<b>0.50</b>	1.0261	1.0261	1.0261	1.0261	1.0261	1.0261	0.0
<b>0.60</b>	1.0316	1.0316	1.0316	1.0317	1.0317	1.0316	5.5
<b>0.70</b>	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	1.0369	0.0
<b>0.80</b>	1.0424	1.0424	1.0424	1.0424	1.0424	1.0424	0.0
<b>0.90</b>	1.0477	1.0477	1.0477	1.0478	1.0478	1.0477	5.5
<b>1.00</b>	1.0530	1.0530	1.0531	1.0531	1.0531	1.0531	5.5

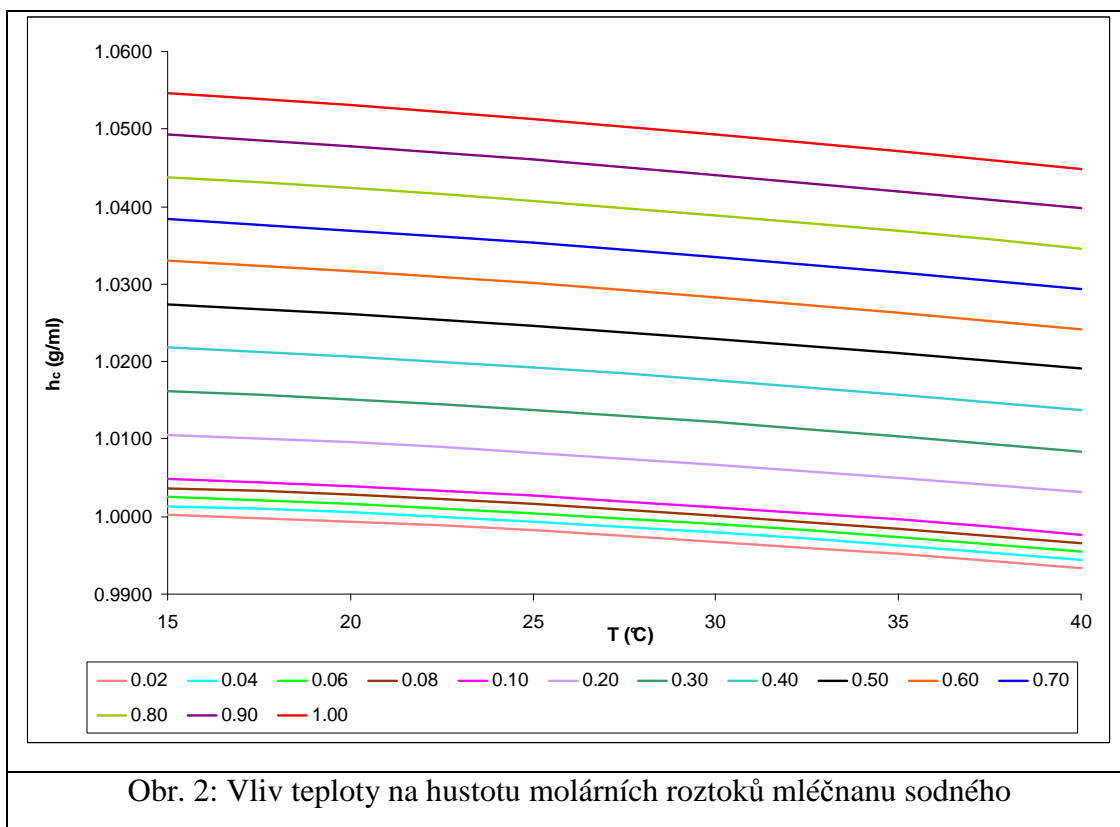
<b>c</b> (mol/l)	<b>T = 25 °C</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD · 10<sup>-5</sup></b>
<b>0.02</b>	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.9982	0.0
<b>0.04</b>	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.9993	0.0
<b>0.06</b>	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	1.0004	0.0
<b>0.08</b>	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	1.0016	0.0
<b>0.10</b>	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	1.0027	0.0
<b>0.20</b>	1.0083	1.0083	1.0083	1.0083	1.0083	1.0083	0.0
<b>0.30</b>	1.0137	1.0137	1.0137	1.0137	1.0137	1.0137	0.0
<b>0.40</b>	1.0192	1.0192	1.0192	1.0192	1.0192	1.0192	0.0
<b>0.50</b>	1.0246	1.0246	1.0246	1.0247	1.0246	1.0246	4.5
<b>0.60</b>	1.0301	1.0301	1.0301	1.0301	1.0301	1.0301	0.0
<b>0.70</b>	1.0353	1.0352	1.0353	1.0353	1.0353	1.0353	4.5
<b>0.80</b>	1.0407	1.0407	1.0407	1.0407	1.0407	1.0407	0.0
<b>0.90</b>	1.0460	1.0460	1.0460	1.0460	1.0460	1.0460	0.0
<b>1.00</b>	1.0512	1.0512	1.0512	1.0512	1.0512	1.0512	0.0
<b>T = 30 °C</b>							
<b>0.02</b>	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.9968	0.0
<b>0.04</b>	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.9979	0.0
<b>0.06</b>	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.9990	0.0
<b>0.08</b>	1.0001	1.0001	1.0001	1.0001	1.0001	1.0001	0.0
<b>0.10</b>	1.0012	1.0012	1.0012	1.0012	1.0012	1.0012	0.0
<b>0.20</b>	1.0067	1.0067	1.0067	1.0067	1.0067	1.0067	0.0
<b>0.30</b>	1.0121	1.0121	1.0122	1.0122	1.0122	1.0122	5.5
<b>0.40</b>	1.0175	1.0176	1.0176	1.0175	1.0176	1.0176	5.5
<b>0.50</b>	1.0230	1.0230	1.0229	1.0229	1.0230	1.0230	5.5
<b>0.60</b>	1.0282	1.0283	1.0283	1.0283	1.0282	1.0283	5.5
<b>0.70</b>	1.0335	1.0335	1.0335	1.0335	1.0335	1.0335	0.0
<b>0.80</b>	1.0388	1.0388	1.0388	1.0388	1.0388	1.0388	0.0
<b>0.90</b>	1.0441	1.0441	1.0441	1.0441	1.0441	1.0441	0.0
<b>1.00</b>	1.0492	1.0493	1.0491	1.0493	1.0493	1.0492	8.9

<b>c</b> <b>(mol/l)</b>	<b>T = 35 °C</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD . 10<sup>-5</sup></b>
<b>0.02</b>	0.9951	0.9951	0.9951	0.9950	0.9952	0.9951	7.1
<b>0.04</b>	0.9962	0.9963	0.9962	0.9963	0.9963	0.9963	5.5
<b>0.06</b>	0.9974	0.9973	0.9974	0.9974	0.9974	0.9974	4.5
<b>0.08</b>	0.9983	0.9984	0.9985	0.9985	0.9985	0.9984	8.9
<b>0.10</b>	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.0
<b>0.20</b>	1.0050	1.0050	1.0050	1.0050	1.0050	1.0050	0.0
<b>0.30</b>	1.0104	1.0104	1.0104	1.0104	1.0104	1.0104	0.0
<b>0.40</b>	1.0157	1.0157	1.0157	1.0157	1.0157	1.0157	0.0
<b>0.50</b>	1.0210	1.0211	1.0211	1.0211	1.0211	1.0211	4.5
<b>0.60</b>	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	1.0263	0.0
<b>0.70</b>	1.0315	1.0315	1.0315	1.0315	1.0314	1.0315	4.5
<b>0.80</b>	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	1.0368	0.0
<b>0.90</b>	1.0420	1.0420	1.0420	1.0420	1.0420	1.0420	0.0
<b>1.00</b>	1.0471	1.0471	1.0471	1.0472	1.0472	1.0471	5.5
<b>T = 40 °C</b>							
<b>0.02</b>	0.9933	0.9933	0.9933	0.9933	0.9933	0.9933	0.0
<b>0.04</b>	0.9944	0.9944	0.9944	0.9944	0.9944	0.9944	0.0
<b>0.06</b>	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.9955	0.0
<b>0.08</b>	0.9966	0.9966	0.9966	0.9966	0.9966	0.9966	0.0
<b>0.10</b>	0.9977	0.9977	0.9977	0.9977	0.9977	0.9977	0.0
<b>0.20</b>	1.0031	1.0031	1.0031	1.0031	1.0031	1.0031	0.0
<b>0.30</b>	1.0084	1.0084	1.0084	1.0084	1.0084	1.0084	0.0
<b>0.40</b>	1.0136	1.0137	1.0137	1.0137	1.0137	1.0137	4.5
<b>0.50</b>	1.0190	1.0191	1.0191	1.0191	1.0191	1.0191	4.5
<b>0.60</b>	1.0242	1.0242	1.0242	1.0242	1.0242	1.0242	0.0
<b>0.70</b>	1.0292	1.0294	1.0294	1.0294	1.0294	1.0294	8.9
<b>0.80</b>	1.0345	1.0346	1.0346	1.0346	1.0346	1.0346	4.5
<b>0.90</b>	1.0397	1.0397	1.0398	1.0398	1.0398	1.0398	5.5
<b>1.00</b>	1.0447	1.0448	1.0449	1.0448	1.0449	1.0448	8.4



Tab. 3: Rovnice závislosti hustoty molálních roztoků mléčnanu sodného na teplotě

m (mol/kg)	$h_m = a \cdot T^2 + b \cdot T + c$			
	a	b	c	R <sup>2</sup>
<b>0.02</b>	$- 5,285714 \cdot 10^{-6}$	$1,071429 \cdot 10^{-5}$	1,001221	1,0000
<b>0.04</b>	$- 4,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 2,635714 \cdot 10^{-5}$	1,002858	0,9999
<b>0.06</b>	$- 4,285714 \cdot 10^{-6}$	$- 4,885714 \cdot 10^{-5}$	1,004297	0,9999
<b>0.08</b>	$- 4,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 3,207143 \cdot 10^{-5}$	1,005215	1,0000
<b>0.10</b>	$- 4,285714 \cdot 10^{-6}$	$- 5,4 \cdot 10^{-5}$	1,006589	0,9999
<b>0.20</b>	$- 4,0 \cdot 10^{-6}$	$- 8,0 \cdot 10^{-5}$	1,0124	1,0000
<b>0.30</b>	$- 4,0 \cdot 10^{-6}$	$- 9,085714 \cdot 10^{-5}$	1,017849	0,9999
<b>0.40</b>	$- 4,285714 \cdot 10^{-6}$	$- 8,885714 \cdot 10^{-5}$	1,022997	1,0000
<b>0.50</b>	$- 4,071429 \cdot 10^{-6}$	$- 1,086429 \cdot 10^{-4}$	1,028164	0,9999
<b>0.60</b>	$- 4,0 \cdot 10^{-6}$	$- 1,2 \cdot 10^{-4}$	1,0331	1,0000
<b>0.70</b>	$- 3,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 1,679286 \cdot 10^{-4}$	1,038385	1,0000
<b>0.80</b>	$- 3,142857 \cdot 10^{-6}$	$- 2,111429 \cdot 10^{-4}$	1,044046	0,9995
<b>0.90</b>	$- 3,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 1,822143 \cdot 10^{-4}$	1,047428	0,9998
<b>1.00</b>	$- 3,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 1,825 \cdot 10^{-4}$	1,051839	1,0000



Tab. 4: Rovnice závislosti hustoty molárních roztoků mléčnanu sodného na teplotě

c (mol/l)	$h_c = d \cdot T^2 + e \cdot T + f$			
	d	e	f	R <sup>2</sup>
<b>0.02</b>	$- 4,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 2,635714 \cdot 10^{-5}$	1,001758	0,9999
<b>0.04</b>	$- 4,714286 \cdot 10^{-6}$	$- 2,071429 \cdot 10^{-5}$	1,002779	1,0000
<b>0.06</b>	$- 4,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 4,321429 \cdot 10^{-5}$	1,004218	1,0000
<b>0.08</b>	$- 4,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 3,15 \cdot 10^{-5}$	1,005249	0,9997
<b>0.10</b>	$- 4,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 4,835714 \cdot 10^{-5}$	1,006609	0,9999
<b>0.20</b>	$- 4,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 6,264286 \cdot 10^{-5}$	1,012552	0,9998
<b>0.30</b>	$- 4,357143 \cdot 10^{-6}$	$- 7,235714 \cdot 10^{-5}$	1,018269	0,9999
<b>0.40</b>	$- 4 \cdot 10^{-6}$	$- 1,091429 \cdot 10^{-4}$	1,024451	0,9999
<b>0.50</b>	$- 3,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 1,316429 \cdot 10^{-4}$	1,030191	1,0000
<b>0.60</b>	$- 3,571429 \cdot 10^{-6}$	$- 1,59 \cdot 10^{-4}$	1,036267	0,9999
<b>0.70</b>	$- 3,642857 \cdot 10^{-6}$	$- 1,567857 \cdot 10^{-4}$	1,041482	1,0000
<b>0.80</b>	$- 3,714286 \cdot 10^{-6}$	$- 1,654286 \cdot 10^{-4}$	1,047146	0,9999
<b>0.90</b>	$- 3,285714 \cdot 10^{-6}$	$- 1,992857 \cdot 10^{-4}$	- 1,053021	1,0000
<b>1.00</b>	$- 3,071429 \cdot 10^{-6}$	$- 2,282143 \cdot 10^{-4}$	1,058839	0,9999

Tab. 5: Vlastnosti molálních roztoků mléčnanu sodného

<b>m</b> (mol/kg)	<b>M<sub>0</sub></b> (g)	<b>h<sub>m</sub></b> (g/ml)	<b>M<sub>r</sub></b> (g)	<b>V<sub>r</sub></b> (ml)	<b>c</b> (mol/l)	<b>V<sub>g</sub></b> (ml/g)	<b>m<sub>os</sub></b> (mosm/kg)
<b>0.02</b>	3.7291	0.9993	1003.7291	1004.4	0.02	0.71	37
<b>0.04</b>	7.4582	1.0005	1007.4582	1007.0	0.04	0.70	77
<b>0.06</b>	11.1874	1.0016	1011.1874	1009.6	0.06	0.70	115
<b>0.08</b>	14.9165	1.0027	1014.9165	1012.2	0.08	0.70	154
<b>0.10</b>	18.6456	1.0038	1018.6456	1014.8	0.10	0.70	190
<b>0.20</b>	37.2912	1.0092	1037.2912	1027.8	0.19	0.70	377
<b>0.30</b>	55.9368	1.0144	1055.9368	1040.9	0.29	0.70	548
<b>0.40</b>	74.5824	1.0195	1074.5824	1054.0	0.38	0.70	737
<b>0.50</b>	93.2280	1.0244	1093.2280	1067.2	0.47	0.71	890
<b>0.60</b>	111.8735	1.0291	1111.8735	1080.4	0.56	0.71	1085
<b>0.70</b>	130.5191	1.0337	1130.5191	1093.7	0.64	0.71	1235
<b>0.80</b>	149.1647	1.0387	1149.1647	1106.3	0.72	0.71	1399
<b>0.90</b>	167.8103	1.0425	1167.8103	1120.2	0.80	0.71	1554
<b>1.00</b>	186.4559	1.0467	1186.4559	1133.5	0.88	0.71	1756*

\*hodnota zjištěná z rovnice (27)

$$c = 0,888138 \cdot m + 0,011944$$

$$R^2 = 0,9990$$

(23)

Tab. 6: Vlastnosti molárních roztoků mléčnanu sodného

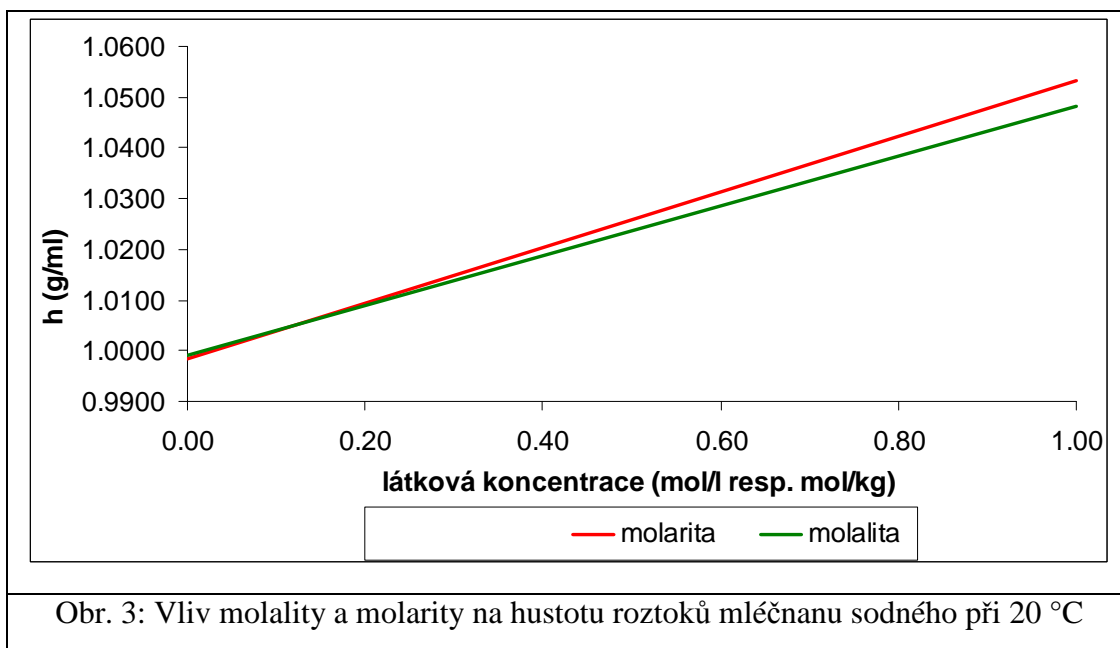
<b>c</b> (mol/l)	<b>M<sub>0</sub></b> (g)	<b>h<sub>c</sub></b> (g/ml)	<b>M<sub>r</sub></b> (g)	<b>V<sub>v</sub></b> (ml)	<b>f</b>	<b>m</b> (mol/kg)	<b>V<sub>g</sub></b> (ml/g)	<b>m<sub>os</sub></b> (mosm/kg)
<b>0.02</b>	3.7291	0.9994	999.4000	997.5	0.9957	0.02	0.68	37
<b>0.04</b>	7.4582	1.0005	1000.5000	994.8	0.9930	0.04	0.69	76
<b>0.06</b>	11.1874	1.0016	1001.6200	992.2	0.9904	0.06	0.70	115
<b>0.08</b>	14.9165	1.0028	1002.8000	989.7	0.9879	0.08	0.69	151
<b>0.10</b>	18.6456	1.0039	1003.9000	987.0	0.9853	0.10	0.70	190
<b>0.20</b>	37.2912	1.0096	1009.6000	974.1	0.9723	0.21	0.70	381
<b>0.30</b>	55.9368	1.0151	1015.1000	960.9	0.9592	0.31	0.70	573
<b>0.40</b>	74.5824	1.0207	1020.7000	947.8	0.9461	0.42	0.70	764
<b>0.50</b>	93.2280	1.0261	1026.1000	934.6	0.9329	0.54	0.70	958
<b>0.60</b>	111.8735	1.0316	1031.6400	921.4	0.9198	0.65	0.70	1146
<b>0.70</b>	130.5191	1.0369	1036.9000	908.0	0.9064	0.77	0.70	1341
<b>0.80</b>	149.1647	1.0424	1042.4000	894.8	0.8932	0.90	0.70	1553
<b>0.90</b>	167.8103	1.0477	1047.7400	881.5	0.8799	1.02	0.71	1731*
<b>1.00</b>	186.4559	1.0531	1053.0600	868.2	0.8666	1.15	0.71	1924*

\*hodnota zjištěna z rovnice (28)

$$m = 1,142779 \cdot c - 0,016867$$

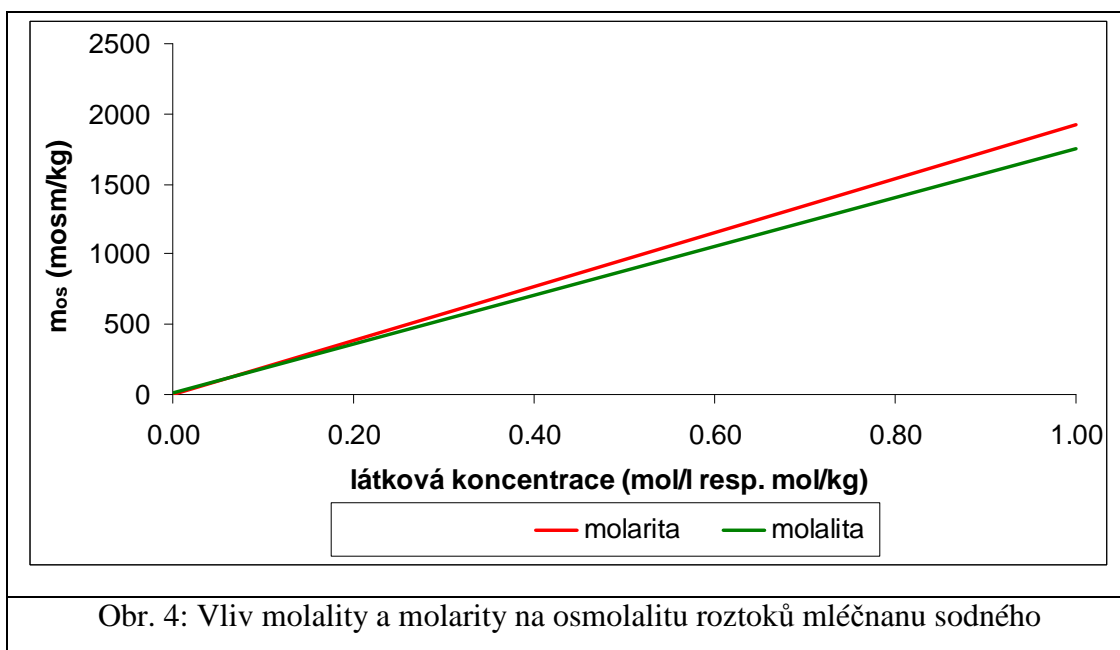
$$R^2 = 0,9987$$

(24)



$$h_m = 0,049165 \cdot m + 0,998937 \quad R^2 = 0,9984 \quad (25)$$

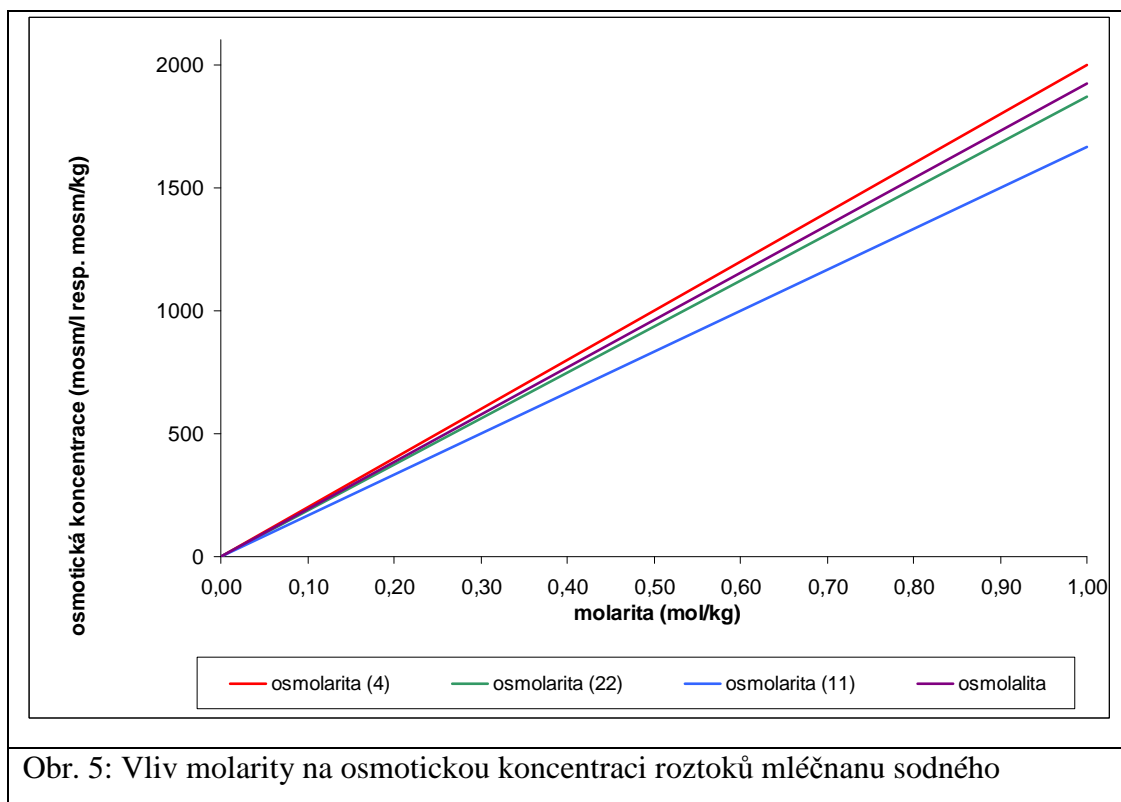
$$h_c = 0,054947 \cdot c + 0,998427 \quad R^2 = 0,9999 \quad (26)$$



$$m_{os} = 1740,9367 \cdot m + 15,399822 \quad R^2 = 0,9992 \quad (27)$$

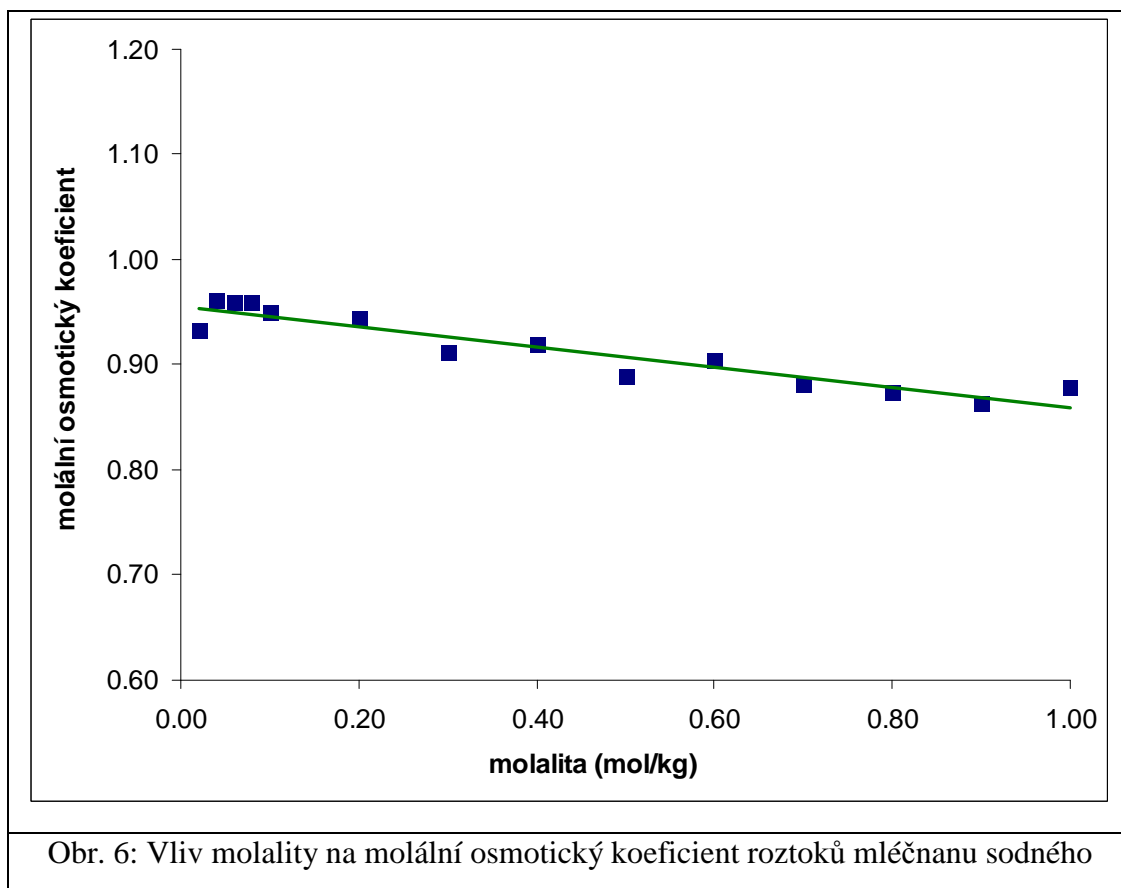
$$m_{os} = 1926,943446 \cdot c - 2,875776 \quad R^2 = 0,9999 \quad (28)$$





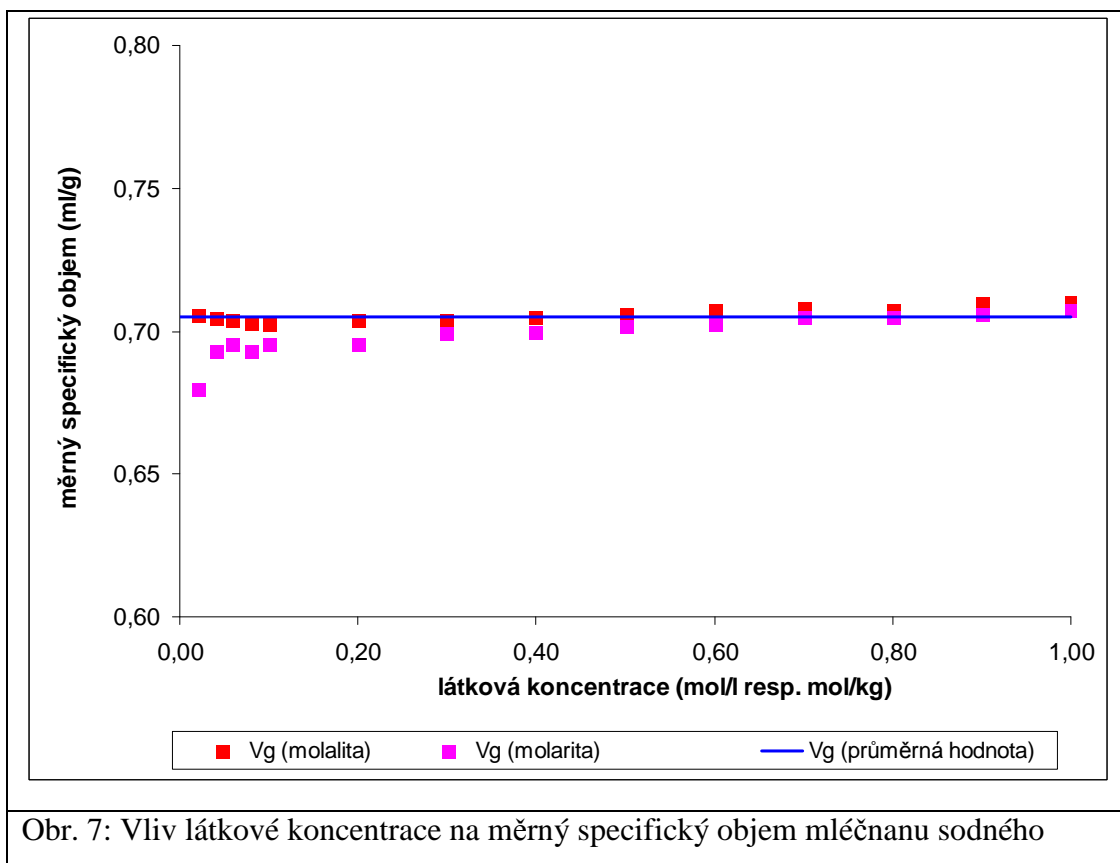
Tab. 7: Odhad osmolarity pro molární roztoky mléčnanu sodného

c (mol/l)	m <sub>os</sub> (mosm/kg)	c <sub>os</sub> (mosm/l)		
		rovnice (4)	rovnice (22)	rovnice (11)
0.02	37	40	37	37
0.04	76	80	75	75
0.06	115	120	114	113
0.08	151	160	150	149
0.10	190	200	190	188
0.20	381	400	379	371
0.30	573	600	568	550
0.40	764	800	755	722
0.50	958	1000	945	893
0.60	1146	1200	1127	1054
0.70	1341	1400	1315	1215
0.80	1553	1600	1518	1387
0.90	1731	1800	1688	1523
1.00	1924	2000	1870	1667



Tab. 8: Odhad molálního osmotického koeficientu roztoků mléčnanu sodného

<b>m (mol/kg)</b>	<b>m<sub>os</sub> (mosm/kg)</b>	<b>Φ</b>
<b>0.02</b>	37	0.9328
<b>0.04</b>	77	0.9613
<b>0.06</b>	115	0.9598
<b>0.08</b>	154	0.9594
<b>0.10</b>	190	0.9502
<b>0.20</b>	377	0.9437
<b>0.30</b>	548	0.9128
<b>0.40</b>	737	0.9208
<b>0.50</b>	890	0.8897
<b>0.60</b>	1085	0.9043
<b>0.70</b>	1235	0.8824
<b>0.80</b>	1399	0.8744
<b>0.90</b>	1554	0.8635
<b>1.00</b>	1756	0.8782



Obr. 7: Vliv látkové koncentrace na měrný specifický objem mléčnanu sodného

## 9 Diskuse

Osmotický tlak vodného roztoku vytvářejí v něm obsažené částice, které nemohou procházet přes polopropustnou membránu. V důsledku toho dochází k prostupu vody přes tuto membránu proti směru koncentračního gradientu. Tímto způsobem hraje osmotický tlak významnou úlohu při udržování objemu extracelulární a intracelulární tekutiny. Proto je správná osmotická síla parenterálních přípravků důležitá pro udržení homeostázy po jejich podání do těla a významně určuje fyziologickou přijatelnost parenteralíí.<sup>10</sup>

Osmotický tlak roztoku stoupá s jeho koncentrací. Pokud vyjádříme látkovou koncentraci roztoku s ohledem na množství použitého rozpouštědla, dostáváme se k termínům molalita a molarita. Molalita  $m$  (mol/kg) vyjadřuje počet molů částic na hmotnost rozpouštědla, obvykle 1 kilogram vody. Molarita  $c$  (mol/l) vyjadřuje počet molů částic v objemu celého roztoku, obvykle 1 litru. Obsah látky v parenterálních přípravcích se vyjadřuje jako molarita. Důvodem je vyšší praktičnost při objemovém podávání.<sup>16</sup>

Osmotická koncentrace vodných roztoků je poté vyjádřena jako osmolalita  $m_{os}$  (mosm/kg) nebo osmolarita  $c_{os}$  (mosm/l). Z důvodu větší praktičnosti při objemovém dávkování tekuté lékové formy se upřednostňuje osmolarita. Tato veličina se však nedá nijak změřit. Měřitelná je hodnota osmolality, kde počet molů částic obsažených v kilogramu rozpouštědla odpovídá osmotické síle roztoku. Měření je založeno na fyzikální podstatě jedné z koligativních vlastností roztoku, kterou je snížení bodu tuhnutí.<sup>13</sup>

V této práci jsem sledovala osmolalitu a hustotu  $h$  (g/ml) vodných roztoků mléčnanu sodného o stoupající koncentraci při teplotách v rozmezí 15 – 40 °C. Roztoky byly připravené buď jako molální nebo jako molární v rozsahu 0,02 – 1,00 mol/kg resp. mol/l. Porovnávala jsem naměřenou hustotu a osmolalitu pro oba typy roztoků. Hodnoty osmolality jsem dále použila pro odhad osmolarity. Hustotu roztoků při 20 °C jsem využila pro převod molality na molaritu a molarity na molalitu a rovněž pro výpočet osmolarity roztoků.

Při přípravě molálního roztoku jsem smísila navážku mléčnanu sodného s 1,0 kg vody. Molární roztok jsem připravila navážením látky, smísením s částí vody a doplněním vodou na objem 1,0 litru při 20 °C. Molární roztok je vždy koncentrovanější než roztok molální, protože stejné množství navážky látky je zde doplněno vždy na stejný objem postupně zmenšujícím se množstvím vody. V praxi je jednodušší a praktičtější příprava molálního roztoku než molárního. Také nedochází k ovlivnění objemu v důsledku změn teploty při rozpouštění látky a teplota roztoku se nemusí upravovat na požadovaných 20 °C.

Pro molální i molární roztoky je charakteristické lineární zvyšování hustoty s rostoucí koncentrací roztoku. Molární roztoky mají při stejné teplotě vyšší hustotu než roztoky molální. Při konstantní teplotě platí mezi koncentrací roztoku a jeho hustotou přímá úměra. Závislost hustoty na látkové koncentraci roztoků mléčnanu sodného při teplotě 20 °C je popsána rovnicí (25) s koeficientem determinace  $R^2$  0,9984 pro molalitu a pro molaritu rovnicí (26) s  $R^2 = 0,9999$ . Průběh závislosti je dokumentován na obr. 3.

Pokud zvyšujeme teplotu roztoku, hustota roztoku klesá. Závislost hustoty na teplotě roztoků mléčnanu sodného obou látkových koncentrací popisují rovnice kvadratické regrese, jejichž parametry jsou shrnuty v tab. 3 s  $R^2$  v rozmezí 0,9995 – 1,0000 pro molální roztoky a pro molární roztoky v tab. 4 s  $R^2$  v rozmezí 0,9997 – 1,0000. Průběh závislosti je dokumentován na obr. 1 pro molální roztoky a na obr. 2 pro molární roztoky mléčnanu sodného.

Osmolalita  $m_{os}$  (mosm/kg) byla měřena na automatickém osmometru. Osmolalita roztoků mléčnanu sodného se lineárně zvyšovala se zvyšující se látkovou koncentrací. Při stejné navážce mléčnanu sodného je u molárních roztoků osmolalita vyšší než u roztoků molálních z důvodů, které již byly zmíněny. Závislost osmolality na molalitě a molaritě roztoků mléčnanu sodného je popsána rovnicí (27) s koeficientem determinace 0,9992 pro molalitu a rovnicí (28) s  $R^2 = 0,9999$  pro molaritu. Průběh závislosti je dokumentován na obr. 4.

Obsah látky v parenterálních přípravcích se vyjadřuje v molární koncentraci. Osmolalita však závisí na molalitě roztoku. Proto je nutný přepoččet molality na

molaritu a molarity na molalitu, který lze v obou případech uskutečnit jen pokud změříme hustotu roztoku.

Pro převod molality na molaritu potřebujeme vypočítat objem roztoku  $V_r$  (ml). Ten zjistíme jako podíl celkové hmotnosti roztoku  $M_r$  (g) a jeho hustoty  $h_m$  (g/ml) při dané teplotě podle rovnice (16). Celková hmotnost molálního roztoku je součtem hmotnosti navážky mléčnanu sodného  $M_o$  (g) a hmotnosti rozpouštědla  $M_v$  (g) podle rovnice (15). Hmotnost roztoku i jeho objem se s koncentrací zvyšují. Pokud známe objem roztoku, můžeme pro konkrétní molální roztok zjistit jeho molaritu jako podíl molality a objemu roztoku (rovnice 17).<sup>14</sup> Hodnoty potřebné k převodu molality na molaritu jsou uvedeny v tab. 5, závislost mezi molalitou a molaritou vyjadřuje rovnice lineární regrese (23) s koeficientem determinace 0,9990. Z této rovnice je možný odhad molarity ze známé molality.

Oproti molálním roztokům je objem molárních roztoků vždy stejný, v tomto případě 1,0 litr. Protože objem roztoku závisí na teplotě, je třeba roztoky o všech koncentracích připravovat za stejných podmínek při 20 °C. Hmotnost roztoku vypočítáme vynásobením jeho objemu hustotou podle rovnice (20). K výpočtu byla použita hustota molálního roztoku  $h_c$  při teplotě 20 °C. Hmotnost roztoku se s koncentrací zvyšuje.

K převodu molarity roztoku na molalitu je možné použít převodní faktor  $f$ . Faktor  $f$  se vypočítá jako rozdíl hustoty molálního roztoku o dané koncentraci při 20 °C a navážky podle rovnice (5).<sup>14</sup> Jeho hodnota se mění podle koncentrace roztoku, s látkovou koncentrací klesá. Molalita se pak vypočítá jako podíl molarity a faktoru  $f$  podle rovnice (18).<sup>14</sup> Hodnoty potřebné k převodu molarity na molalitu jsou uvedeny v tab. 6, závislost mezi molaritou a molalitou popisuje rovnice lineární regrese (24) s  $R^2 = 0,9987$ . Z této rovnice je možný odhad molality z molarity.

Teoretickou osmolalitu je možné určit z rovnice (1)<sup>4</sup> za předpokladu znalosti molality, počtu částic vzniklých rozpuštěním látky  $n$  a molálního osmotického koeficientu  $\Phi$ . Molální osmotický koeficient vyjadřuje vzájemné interakce mezi disociovanými částicemi opačného náboje v roztoku.<sup>4</sup> Tyto interakce snižují míru disociace a tím je ovlivněna osmolalita roztoku. Pokud známe molalitu a osmolalitu

roztoku, je možné uvedenou rovnicí (1) využít k výpočtu molálního osmotického koeficientu. Závislost molálního osmotického koeficientu na koncentraci molálních roztoků mléčnanu sodného je uvedena na obr. 6, hodnoty jsou shrnuty v tab. 8. Hodnota molálního osmotického koeficientu je charakteristická pro danou látku a klesá s koncentrací roztoku. Pokud bychom znali hodnotu molálního osmotického koeficientu pro roztok o dané látkové koncentraci, můžeme podle rovnice (1) vypočítat tzv. „teoretickou osmolalitu“. Molální osmotický koeficient závisí na koncentraci roztoku. Kromě chloridu sodného v rozmezí 100 - 700 mosm/kg,<sup>4</sup> nejsou jeho hodnoty obvykle běžně k dispozici, což zjištění osmolality výše uvedeným způsobem znesnadňuje.

Parenterální přípravky jsou v lékopise<sup>4</sup> i na štítku přípravku charakterizovány molaritou a osmolaritou, protože objemové vyjádření je praktičtější při dávkování jejich tekuté lékové formy. To ovšem není v souladu s fyzikálním principem osmometrie, která změří pouze hodnotu osmolality. Osmotický tlak je totiž vytvářen počtem částic v kilogramu rozpouštědla a závisí na molalitě roztoku.<sup>14</sup> Všeobecně se předpokládá, že mezi hodnotou osmolality a osmolarity není významný rozdíl. To ovšem platí jen pro velmi zředěné roztoky. Pokud se koncentrace zvýší, můžeme pozorovat významný rozdíl v osmotické síle molálního a molárního roztoku. Proto je nutné zavést pravidla a vhodné postupy pro vzájemné převádění těchto veličin. Za využití molarity, změřených hodnot hustoty a osmolality molálních roztoků mléčnanu sodného můžeme několika různými způsoby vypočítat osmolaritu roztoku.<sup>13</sup>

Jako „teoretickou osmolaritu“ označujeme osmolaritu vypočtenou jako součin molarity a počtu částic vzniklých disociací v roztoku podle rovnice (4).<sup>13</sup> Jedná se o nejméně přesný způsob výpočtu osmolarity, protože metoda nijak nezahrnuje interakce mezi částicemi vzniklými disociací.

Další dvě metody jsou vycházejí ze změřené osmolality a hustoty roztoků. Pro výpočet tzv. „aktuální osmolarity“ byla využita rovnice (22).<sup>13</sup> Jako hustota zde byla použita hustota molárního roztoku  $h_c$  při 20 °C, protože parenteralia jsou obvykle označena molaritou. K tomuto výpočtu potřebujeme také znát měrný specifický

objem látky  $V_g$  (ml/g). Ten je definován jako objem, o který se objem roztoku zvětší po přidání 1 g látky. Jedná se o veličinu, která je charakteristická pro každou látku. Při odhadu měrného specifického objemu jsem vycházela z molality i molarity. Pro obě látkové koncentrace se  $V_g$  vypočítá jako rozdíl objemu roztoku a objemu vody  $V_v$  (ml) dělený navázkou mléčnanu sodného podle rovnice (21). S koncentrací roztoku se hodnota  $V_g$  nepatrně zvyšuje jak u molálního, tak molárního roztoku. Výsledky jsou uvedeny v tab. 5 a 6. Výsledné hodnoty měrného specifického objemu pro oba typy koncentrací byly srovnatelné, zjištěná průměrná hodnota pro molální roztoky byla 0.71 ml/g, pro molární roztoky 0.70 ml/g. Proto lze pro mléčnan sodný doporučit průměrnou hodnotu 0.705 ml/g. Hodnoty měrného specifického objemu v závislosti na látkové koncentraci jsou prezentovány na obr. 7.

Třetí možnost odhadu osmolarity je využití koncentrace vody podle rovnice (11).<sup>13</sup> Jako hustota byla opět použita hustota molárního roztoku  $h_c$  při teplotě 20 °C.

Hodnoty odhadů osmolarity pro jednotlivé molární koncentrace všemi výše uvedenými způsoby jsou shrnuty v tab. 7. Na obr. 5 je dokumentován průběh závislosti a srovnání s naměřenou osmolalitou molárního roztoku. Z výsledků vyplývá, že naměřené osmolalitě se pro mléčnan sodný nejvíce blíží „aktuální osmolarita“ využívající měrný specifický objem.

Z výše uvedených výsledků této diplomové práce vyplývá, že správné určení osmotické koncentrace parenterálních přípravků se neobejde bez znalosti jejich hustoty a experimentálně zjištěné osmolality. Proto by i tyto měly být součástí označování parenterálních přípravků.



## 10 Závěry

Z výsledků této experimentální práce vyplynuly následující závěry:

- 1) Závislost hustoty na teplotě roztoků mléčnanu sodného v molální koncentraci 0,02 – 1,0 mol/kg popisují rovnice kvadratické regrese s  $R^2$  v rozmezí 0,9995 – 1,0000. Analogické rovnice byly získány pro molární roztoky v koncentraci 0,02 – 1,0 mol/l s  $R^2$  v rozmezí 0,9997 – 1,0000. Při zvyšování teploty hustota roztoku klesá.
- 2) Při konstantní teplotě je pro molální i molární roztoky mléčnanu sodného charakteristické lineární zvyšování hustoty s rostoucí koncentrací roztoku. Závislost hustoty na molalitě je popsána rovnicí (25) s koeficientem determinace 0,9984, závislost na molaritě rovnicí (26) s  $R^2 = 0,9999$ . Molární roztoky mají při stejné teplotě vyšší hustotu než roztoky molální.
- 3) Převod molality na molaritu a molarity na molalitu je možný, pouze pokud známe hustotu roztoku.
  - a) Odhad molarity z molality vyžaduje vyjádření objemu roztoku. Závislost mezi molalitou a molaritou je vyjádřena rovnicí lineární regrese (23) s koeficientem determinace  $R^2 = 0,9990$ .
  - b) K převodu molarity na molalitu je nutné vyjádřit převodní faktor  $f$ . Závislost mezi molaritou a molalitou popisuje rovnice lineární regrese (24) s koeficientem determinace  $R^2 = 0,9987$ .
- 4) Osmolalita molálních i molárních roztoků mléčnanu sodného se lineárně zvyšovala se zvyšující se látkovou koncentrací. Při stejné navážce mléčnanu sodného je u molárních roztoků osmolalita vyšší než u roztoků molálních. Závislost osmolality na látkové koncentraci roztoků mléčnanu sodného je popsána rovnicí (27) s koeficientem determinace 0,9992 pro molalitu a rovnicí (28) s  $R^2 = 0,9999$  pro molaritu.
- 5) Pro molální roztoky mléčnanu sodného byl určen molální osmotický koeficient. Jeho hodnota klesá s koncentrací roztoku.
- 6) Pro odhady osmolarity podle rovnice (4), (11) a (22) potřebujeme znát molaritu roztoku, hustotu roztoku a osmolalitu roztoku. Z výsledků srovnání odhadů

osmolarity s naměřenou osmolalitou molárního roztoku vyplývá, že naměřené osmolalitě se pro mléčnan sodný nejvíce blíží „aktuální osmolarita“ využívající měrný specifický objem  $V_g$ .

7) Pro odhad měrného specifického objemu rozpuštěné látky u molárních i molálních roztoků je nutné vyjádřit objem vody v roztoku. S koncentrací roztoku se hodnota  $V_g$  zvyšuje jak u molálního, tak molárního roztoku. Výsledné hodnoty měrného specifického objemu pro obě koncentrace byly srovnatelné. Pro mléčnan sodný lze proto doporučit průměrnou hodnotu 0.705 ml/g.

## 11 Použitá literatura

---

1. JABOR, A. (Ed.): *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada, Praha, 530 s., ISBN 978-80-247-1221-5, s. 13 – 21.
2. ZADÁK, Z.: *Výživa v intenzivní péči*. 2. vyd., Grada Publ., Praha, 2008, 542 s., ISBN 978-80-247-2844, s. 281.
3. ŠKLUBALOVÁ, Z.: *Osmotická koncentrace infuzí – osmolarita vs. osmolalita*, 2010, Ardeapharma a.s. Ševětín, 271 s., ISBN: 978-80-254-4690-4, s. 263 – 267.
4. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
5. TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 2393 s., ISBN: 0-7817-4673-6, AKERS, M. J.: *Parenteral preparations*, s. 802 – 836.
6. ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage Forms and drug delivery systems 2005*, 8<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN: 0-7817-4612-4, *Sterile dosage forms and delivery system*, s. 443 – 505.
7. YALKOWSKY, S. H., KRZYZANIAK, J. F., WARD, G. H.: *Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery*. *J. Pharm. Sci*, 1998, 87 (7), s. 787 – 796.
8. DAWSON, M. E.: *Interference with the LAL test and how to address it*. LAL Update, Associates of Cape Cod, 2005, 22 (3). Dostupné ke dni 2.5.2011 z: [http://www.acciusa.com/pdfs/newsletter/LAL%20Update%20Vol%2022\\_No3%20rev%20001.pdf](http://www.acciusa.com/pdfs/newsletter/LAL%20Update%20Vol%2022_No3%20rev%20001.pdf)
9. AKERS, J. M.: *Sterile drug products: formulation, packaging, manufacturing and quality*, London, Informa Healthcare, 2010, 505 s., ISBN: 978-084933993-6, s. 415 – 433.
10. DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504 – 509.

- 
11. STRENG, W. H., HUBER, H. E., CARTENSEN, J. T.: Relationship between osmolality and osmolarity. *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, s. 384-386.
  12. TOMARELLI, R. M.: Osmolality, osmolarity, and renal solute loads of infant formulas. *J. Pediatr.*, 1976, 88 (3), s. 454 – 456.
  13. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia – national formulary* 27, 32<sup>th</sup> Ed., Rockville, 2008, 3901 s., ISBN: 1-889788-69-2. <785>, *Osmolality and osmolarity*, s. 305 – 307.
  14. ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s. 817 – 826.
  15. GATLIN, L., KULKARNI, P., HUSSAIN, A, DELUCA, P. P.: Determining osmolarities. A practical approach for multicomponent intravenous and parenteral nutrient solutions. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1976, 36, s. 1357 – 1361.
  16. ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: The relationship between osmolarity and osmolality of infusion solutions of monosacharides. *J. Pharm. Sci. Res.*, 2010, s. 545 – 548.
  17. [www.sodium-lactate.com](http://www.sodium-lactate.com), 27.4. 2011
  18. [http://www.baxter-vpois.cz/spc/hartman\\_viaflo\\_spc.pdf](http://www.baxter-vpois.cz/spc/hartman_viaflo_spc.pdf), 28.4. 2011
  19. VOKURKA, M., HUGO, J. a kol.: *Velký lékařský slovník*, 8. vyd., Maxdorf, 2009, 1144 s., ISBN 978-80-7345-166-0.
  20. KELNAROVÁ, J. a kol: *Ošetřovatelství pro střední zdravotnické školy – 2. ročník*, 2. díl, Grada Publ., 2009, 232 s., ISBN 978-80-247-3106-3, s. 20-21.
  21. ARDEAPHARMA: *Vademecum infuzních roztoků a dalších parenterálních přípravků*. Firemní literatura.